

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 469 065**

51 Int. Cl.:

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 237/14 (2006.01)

C07D 273/04 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/5395 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2010** **E 10706154 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2406215**

54 Título: **Ácidos alquilcarboxílicos sustituidos de manera oxo-heterocíclica y uso de los mismos**

30 Prioridad:

09.03.2009 DE 102009012314

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

17.06.2014

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

LAMPE, THOMAS;
HAHN, MICHAEL;
STASCH, JOHANNES-PETER;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
WUNDER, FRANK;
HEITMEIER, STEFAN;
GRIEBENOW, NILS;
EL SHEIKH, SHERIF;
LI, VOLKHART, MIN-JIAN;
BECKER, EVA-MARIA;
STOLL, FRIEDERIKE y
KNORR, ANDREAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 469 065 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ácidos alquilcarboxílicos sustituidos de manera oxo-heterocíclica y uso de los mismos

La presente solicitud se refiere a nuevos ácidos alquilcarboxílicos con una estructura parcial azaheterocíclica oxo-sustituida, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

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 guanintrifosfato (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 consisten en dos subunidades y contienen con toda probabilidad un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Éste tiene una gran importancia para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así aumentar claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, 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.

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 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 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 tratamiento [O.V. Evgenov y col., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

En los últimos años se identificaron sustancias que estimulan directamente la guanilatociclasa soluble, es decir, sin liberación previa de NO. Con el derivado indazol YC-1 se describieron por primera vez un estimulador independiente de NO, pero dependiente del grupo hemo de la sGC [Evgenov y col., *ibid.*]. A partir de YC-1 se descubrieron otras sustancias que presentan una potencia mayor que YC-1 y ninguna inhibición relevante de fosfodiesterasas (PDE). Esto llevó a la identificación de los derivados de pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos forman junto las sustancias recién publicadas, estructuralmente diversas, CMF-1571 y A-350619, la nueva clase de los estimuladores de sGC [Evgenov y col., *ibid.*]. La caracterización común de esta clase de sustancias es una activación independiente de NO y selectiva de la sGC que contiene el grupo hemo. Además los estimuladores de sGC en combinación con NO muestran un efecto sinérgico sobre la activación de sGC, que se basa en una estabilización del complejo nitrosilo-hemo. El sitio de unión exacto de los estimuladores de sGC en la sGC es hasta el día de hoy objeto de discusión. 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 mencionados anteriormente [Evgenov y col., *ibid.*].

Además se identificaron activadores de sGC independientes de NO y del grupo hemo, con BAY 58-2667 como prototipo de esta clase. Características comunes de estas sustancias son que en combinación con NO ejercen sólo un efecto aditivo sobre la activación enzimática, y que la activación de la enzima oxidada o libre del grupo hemo en comparación con la enzima que contiene grupo hemo es claramente mayor [Evgenov y col., *ibid.*; J.P. Stasch y col., Br. J. Pharmacol. 136 (2002), 773; J.P. Stasch y col., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]. Ensayos espectroscópicos permiten reconocer que BAY 58-2667 desplaza al grupo hemo oxidado, que mediante la debilitación del enlace hierro-histidina está unido sólo débilmente a la sGC. También se mostró que el motivo de unión sGC-hemo característico Tyr-x-Ser-x-Arg es necesario forzosamente tanto para la interacción de los ácidos propiónicos con carga negativa del grupo hemo como para el efecto de BAY 58-2667. En este contexto se supone que el sitio de unión de BAY 58-2667 en la sGC es idéntico al sitio de unión del grupo hemo [J.P. Stasch y col., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

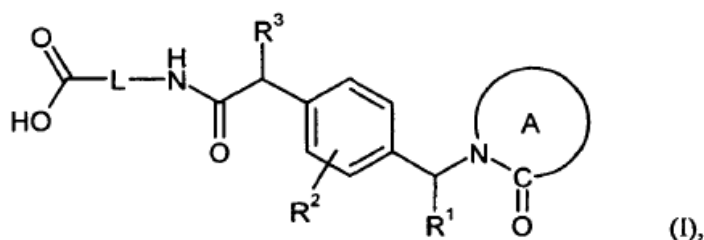
Los compuestos descritos en la presente invención pueden activar, al igual que los compuestos del documento WO 2009127338, la forma libre del grupo hemo de la guanilatociclasa soluble. Esto se prueba también porque estos activadores novedosos no muestran por un lado en la enzima que contiene grupo hemo ningún efecto sinérgico con NO y por otro lado no puede bloquearse su efecto mediante el inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilatociclasa soluble, 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), sino que se incluso se potencia por el mismo [véase O.V. Evgenov y col., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755; J.P. Stasch y col., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

Por lo tanto, era objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos, que actúen de la manera descrita anteriormente como activadores de la guanilatociclasa soluble y puedan utilizarse como tal en particular para el tratamiento y para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan estructuralmente por una agrupación de ácido alquilcarboxílico terminal, que está enlazada de la manera representada a continuación con un aza-heterociclo oxo-sustituido como grupo de cabeza.

En los documentos EP 0 719 763-A1, EP 0 779 279-A1 y EP 0 802 192-A1 se describen distintos derivados de fenilacetamida con estructura parcial azaheterocíclica como inhibidores de apolipoproteína B para el tratamiento de aterosclerosis y cardiopatías coronarias, y en el documento EP 0 608 709-A1 se dan a conocer fenilacetamidas 2-oxoquinolinilmetil-sustituidas como antagonistas de angiotensina II para el tratamiento de hipertensión arterial y aterosclerosis. En los documentos EP 0 842 943-A2, EP 0 842 944-A2, EP 0 842 945-A2, EP 0 918 059-A1 y WO 99/60015-A1 se reivindican, entre otros, ácidos alquilcarboxílicos sustituidos de manera oxo-heterocíclica como antagonistas de VLA-4 e inhibidores de la adhesión de leucocitos. Así mismo, en el documento WO 01/57002-A1 se describen determinados derivados de azol condensados como agentes de acción hipoglucemiante.

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



en la que el anillo A representa un azaheterociclo unido a través de N de 5 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, oxo-sustituido,

que (i) puede contener uno o dos heteroátomos adicionales de la serie N, O y/o S como miembros de anillo, que (ii) está sustituido con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo o que está benzocondensado, pudiendo estar sustituido el sustituyente fenilo y el anillo de fenilo condensado por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

y que (iii) además puede estar sustituido hasta dos veces, iguales o diferentes, con restos adicionales seleccionados de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo,

R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos en cada caso con ciano, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

o representa cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquenilo (C₃-C₇), que pueden estar sustituidos en cada caso hasta dos veces, iguales o diferentes, con alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo y alcoxilo (C₁-C₄) así como hasta cuatro veces con flúor,

o representa oxetanilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

y

L representa alcanodiílo (C₃-C₇) o alquendiílo (C₃-C₇) lineal, que pueden estar sustituidos en cada caso

hasta cuatro veces, iguales o diferentes, con un resto R^4 , significando R^4 flúor, trifluorometilo o alquilo (C_1-C_4)

o

- 5 dos restos R^4 unidos al mismo átomo de carbono están enlazados entre sí y junto con este átomo de carbono forman un anillo de cicloalcano (C_3-C_6)-1,1-diilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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

- 15 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.

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

- 20 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.

- 25 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.

- 30 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, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

- 35 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.

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

- 45 En particular la presente invención describe derivados de éster hidrolizables de los ácidos carboxílicos de acuerdo con la invención de fórmula (I). Por estos se entienden ésteres que, en medios fisiológicos, en las condiciones de los ensayos biológicos descritos adicionalmente y en particular *in vivo*, de un modo enzimático o químico, pueden hidrolizarse para dar los ácidos carboxílicos libres, como los compuestos principalmente activos de manera biológica. Como ésteres de este tipo se prefieren ésteres alquílicos (C_1-C_4), en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado. Se prefieren especialmente ésteres metílicos, etílicos o *terc*-butílicos.

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

- 50 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, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo y 2-hexilo y 3-hexilo.

- 55 Alquilo (C_3-C_6) en el contexto de la invención representa un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 3 a 6 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con 3 a 5 átomos de carbono.

A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, *n*-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

- 5 Alquenilo (C₃-C₆) y alquenilo (C₂-C₄) en el contexto de la invención representan un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con un doble enlace y de 3 a 6 o 2 a 4 átomos de carbono. Preferentemente es un resto alquenilo de cadena lineal o ramificado con 3 a 5 átomos de carbono o un resto alquenilo de cadena lineal con 2 o 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo, *n*-but-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo y *n*-but-3-en-1-ilo.

- 10 Alcanodiilo (C₃-C₇) y alcanodiilo (C₃-C₆) en el contexto de la invención representan un resto alquilo de cadena lineal, α,ω -divalente, con 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: propano-1,3-diilo (1,3-propileno), butano-1,4-diilo (1,4-butileno), pentano-1,5-diilo (1,5-pentileno), hexano-1,6-diilo (1,6-hexilen) y heptano-1,7-diilo (1,7-heptileno).

- 15 Alquenodiilo (C₃-C₇) y alquenodiilo (C₃-C₆) en el contexto de la invención representan un resto alquenilo de cadena lineal, α,ω -divalente, con 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono y un doble enlace. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: propeno-1,3-diilo, but-2-eno-1,4-diilo, pent-2-eno-1,5-diilo, hex-2-eno-1,6-diilo, hex-3-eno-1,6-diilo, hept-2-eno-1,7-diilo y hept-3-eno-1,7-diilo.

Alcoxilo (C₁-C₄) en el contexto de la invención representa 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 y *terc*-butoxilo.

- 20 Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₆) en el contexto de la invención representan un grupo cicloalquilo monocíclico, saturado con 3 a 7 o 3 a 6 átomos de carbono. Preferentemente es un resto cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 25 Cicloalquenilo (C₃-C₇) y cicloalquenilo (C₄-C₆) en el contexto de la invención representan un grupo cicloalquilo monocíclico con 3 a 7 o 4 a 6 átomos de carbono de anillo y un doble enlace de anillo. Preferentemente es un resto cicloalquenilo con 4 a 6, de manera especialmente preferente con 5 o 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Cicloalcano-1,1-diilo (C₃-C₆) en el contexto de la invención representa un grupo cicloalquilo 1,1-divalente monocíclico, saturado, con 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1,1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo y ciclohexano-1,1-diilo.

- 30 Heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterociclilo de 4 a 6 miembros en el contexto de la invención representan un heterociclo monocíclico, saturado, con en total 4 a 7 o 4 a 6 átomos de anillo, que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y que está unido a través de un átomo de carbono de anillo u dado el caso un átomo de nitrógeno de anillo. Preferentemente es heterociclilo de 4 a 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, hexahidroazepinilo y hexahidro-1,4-diazepinilo. Preferentemente son azetidino, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo y morfolinilo.

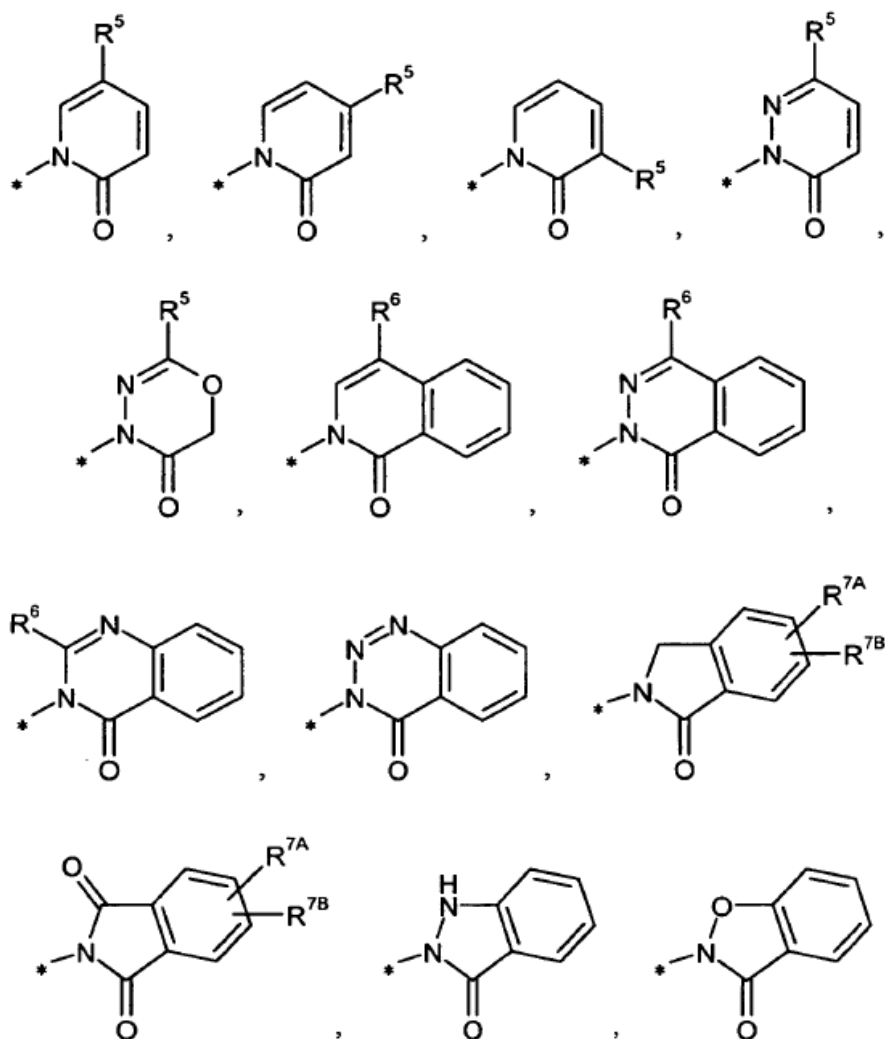
Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente son cloro, flúor o bromo, de manera especialmente preferente flúor o cloro.

- 40 Un sustituyente oxo en el contexto de la invención representa un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

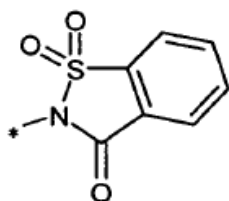
- 45 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique otra cosa, pueden estar monosustituidos o polisustituidos. En el contexto de la presente invención es válido que, para todos los restos que aparecen varias veces, su significado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

Son objeto de la presente invención en particular compuestos de fórmula (I), en la que

el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



o



5

en las que

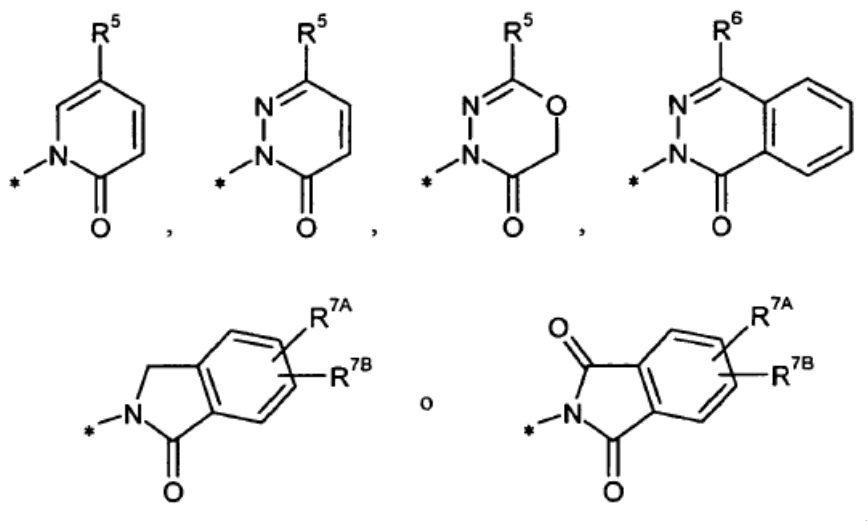
* indica la posición de unión con la parte restante de la molécula,

R⁵ significa cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclo de 4 a 6 miembros o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), vinilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

R⁶ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁵

y
R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

En el contexto de la presente invención se prefieren compuestos de fórmula (I), en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en las que

* indica la posición de unión con la parte restante de la molécula,

- 5 R^5 significa cloro, alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) y trifluorometoxilo,
 R^6 significa hidrógeno o tiene el significado mencionado previamente de R^5

- 10 y
 R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro,

R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R^3 representa alquilo (C_3-C_6) o alquenilo (C_3-C_6), que pueden estar sustituidos en cada caso con ciano, metoxilo, etoxilo o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

- 15 o
 representa cicloalquilo (C_3-C_6) o cicloalquenilo (C_4-C_6), que pueden estar sustituidos en cada caso hasta dos veces, iguales o diferentes, con metilo, etilo y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

o
 representa oxetanilo,

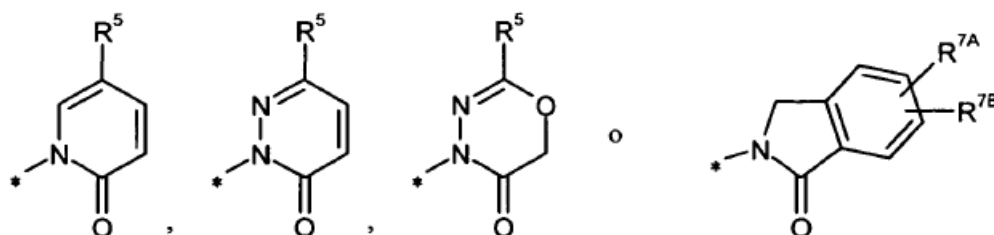
- 20 y

L representa alcanodiílo (C_3-C_6) o alquendiílo (C_3-C_6) lineal, que pueden estar sustituidos en cada caso hasta cuatro veces, iguales o diferentes, con un resto R^4 , significando
 R^4 flúor, trifluorometilo, metilo o etilo o

- 25 dos restos R^4 unidos al mismo átomo de carbono están enlazados entre sí y junto con este átomo de carbono forman un anillo de ciclopropano-1,1-diílo o ciclobutano-1,1-diílo,

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

En el contexto de la presente invención se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I), en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en las que

* indica la posición de unión con la parte restante de la molécula,

R⁵ significa cloro, trifluorometilo o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

5 y
R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

10 R³ representa propan-2-ilo, butan-2-ilo, pentan-2-ilo, 3,3,3-trifluoropropan-1-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ilo, ciclopentilo o 3,3-difluorociclopentilo,

y

L representa alcanodiilo (C₃-C₆) o alquenodiilo (C₃-C₆) lineal, que pueden estar sustituidos en cada caso hasta cuatro veces, iguales o diferentes, con un resto R⁴, representando

15 R⁴ metilo

o

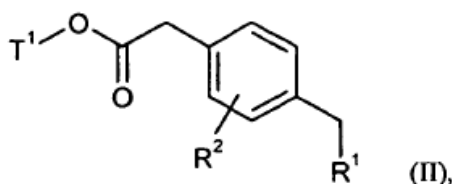
dos restos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono están enlazados entre sí y junto con este átomo de carbono forman un anillo de ciclopropano-1,1-diilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 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.

25 Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I), caracterizado porque en primer lugar se convierte o bien

[A] un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente

30 y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)

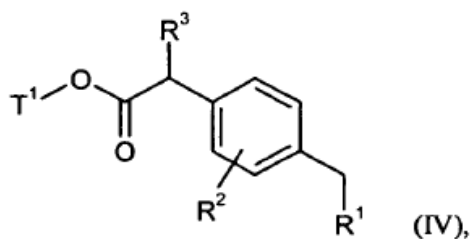


en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente

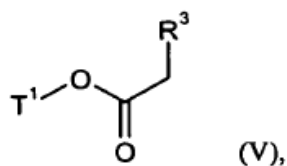
35 y

X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

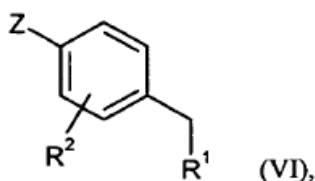
en un compuesto de fórmula (IV)



en la que R^1 , R^2 , R^3 y T^1 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
o bien
[B] un compuesto de fórmula (V)



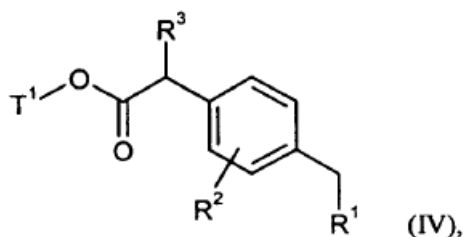
en la que R^3 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente,
en un disolvente inerte, después de desprotonación por medio de una base, con un compuesto de fórmula (VI)



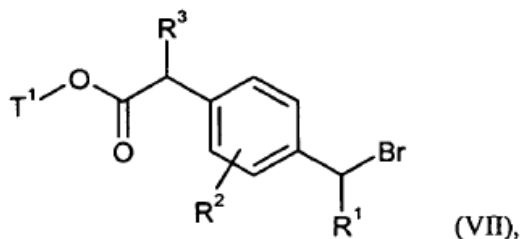
en la que R^1 y R^2 tienen los significados indicados anteriormente
y

Z representa cloro, bromo o yodo,

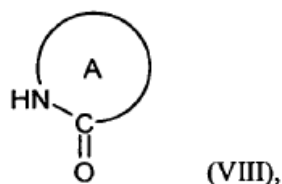
en presencia de un catalizador de paladio adecuado igualmente para dar un compuesto de fórmula (IV)



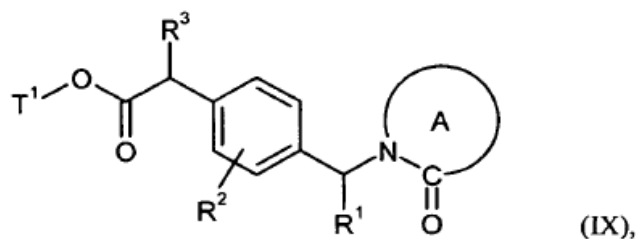
en la que R^1 , R^2 , R^3 y T^1 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
el compuesto de fórmula (IV) se bromo entonces en un disolvente inerte con bromo elemental o con N-bromosuccinimida para dar un compuesto de fórmula (VII)



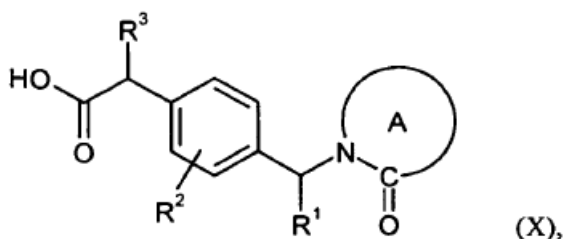
en la que R^1 , R^2 , R^3 y T^1 tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de
fórmula (VIII)



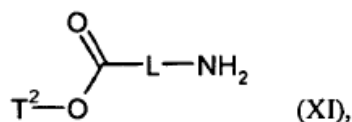
en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, tal como se definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (IX)



- 5 en la que el anillo A, R¹, R², R³ y T¹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, a continuación se escinde el resto éster T¹ en (IX) en condiciones básicas o ácidas, el ácido carboxílico resultante de fórmula (X)

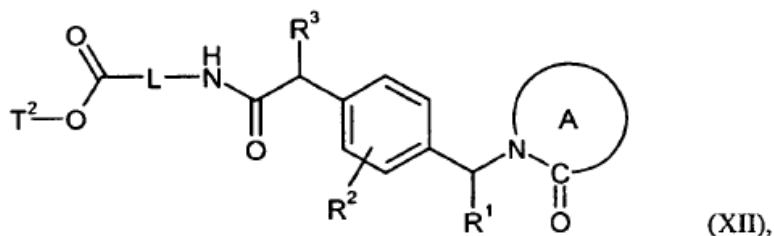


- 10 en la que el anillo A, R¹, R² y R³ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, se acopla entonces en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación o a través de la etapa intermedia del cloruro de ácido carboxílico correspondiente en presencia de una base con una amina de fórmula (XI)



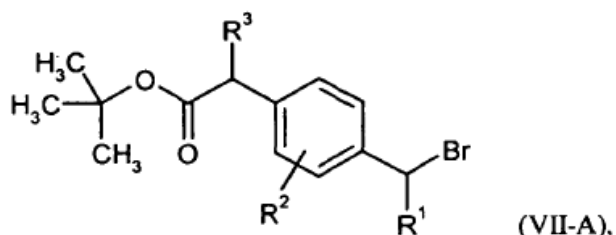
- 15 en la que L tiene el significado indicado anteriormente y

T² representa alquilo (C₁-C₄), para dar un compuesto de fórmula (XII)

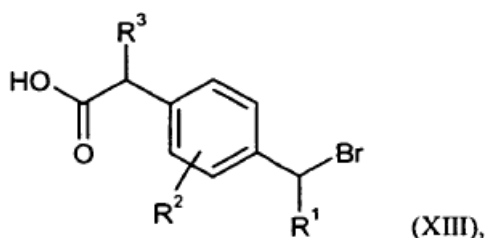


- 20 en la que el anillo A, R¹, R², R³, L y T² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y por último el resto éster T² en (XII) se escinde mediante nueva solvólisis básica o ácida para dar el ácido carboxílico de fórmula (I) y los compuestos de fórmula (I) se separan dado el caso de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/u dado el caso se hacen reaccionar con los (i) disolventes correspondientes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

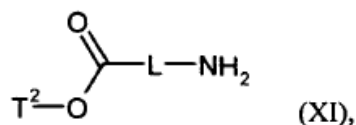
En el caso de la secuencia de reacción descrita anteriormente puede ser conveniente dado el caso cambiar el orden de las transformaciones individuales. De este modo es por ejemplo posible convertir el compuesto de fórmula (VII-A) [T¹ en (VII) = *terc*-butilo]



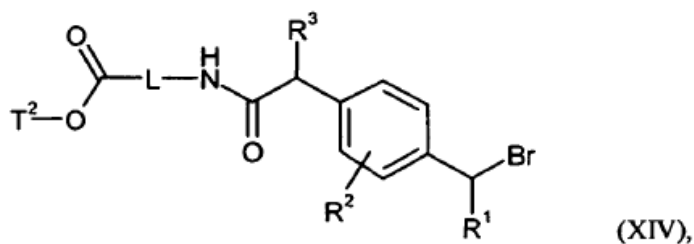
- 5 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados anteriormente, en primer lugar mediante tratamiento con un ácido en un ácido carboxílico de fórmula (XIII)



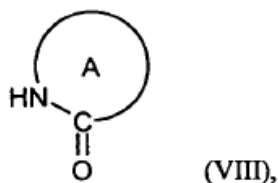
- 10 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación acoplar el mismo en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación o a través de la etapa intermedia del cloruro de ácido carboxílico correspondiente en presencia de una base con una amina de fórmula (XI)



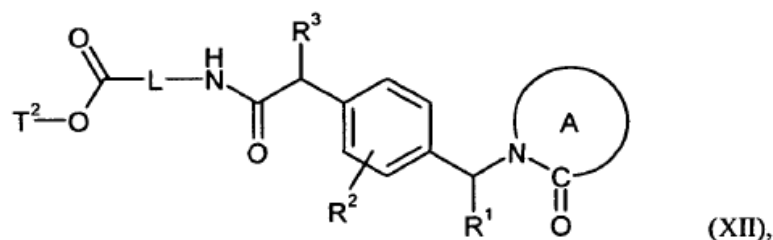
- 15 en la que L tiene el significado indicado anteriormente y T² representa alquilo (C₁-C₄), para dar un compuesto de fórmula (XIV)



- 20 en la que R¹, R², R³, L y T² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, que entonces se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII)



en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, tal como se definió anteriormente, para dar el compuesto de fórmula (XII)



en la que el anillo A, R¹, R², R³, L y T² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y se convierte mediante escisión del resto éster T² en (XII) en el ácido carboxílico de fórmula (I).

Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los enantiómeros y/o diastereómeros correspondientes puede tener lugar dado el caso, a conveniencia, también ya en la etapa de los compuestos (IX), (X) o (XII), que se hacen reaccionar adicionalmente entonces en forma separada de manera correspondiente a los procedimientos descritos anteriormente. Una separación de este tipo de los estereoisómeros puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos habituales, conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos cromatográficos o una separación a través de sales diastereoméricas.

Disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, metil-*tert*-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o disolventes dipolares-apróticos tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

Como bases para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son adecuadas bases inorgánicas u orgánicas fuertes habituales. Entre ellas figuran en particular alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o *tert*-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, o amidas tales como bis-(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio. Preferentemente se usa *tert*-butilato de potasio, hidruro de sodio o diisopropilamida de litio.

La reacción (II) + (III) → (IV) tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de 100 °C a +30 °C, preferentemente a de -78 °C a 0 °C.

La arilación de éster en la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (IV) se lleva a cabo preferentemente en tolueno o mezclas de tolueno/tetrahidrofurano en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C. Como base para la desprotonación es adecuada para esta reacción en particular bis(trimetilsilil)amida de litio. Catalizadores de paladio adecuados son por ejemplo acetato de paladio (II) o tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio en combinación con ligandos de fosfina ricos en electrones, de alta exigencia estérica tales como 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo o 2-di-*tert*-butilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo [véase por ejemplo W.A. Moradi, S.L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 123, 7996-8002 (2001)].

La bromación en la etapa de procedimiento (IV) → (VII) se lleva a cabo preferentemente en un hidrocarburo halogenado como disolvente, en particular en diclorometano o tetraclorometano, en un intervalo de temperatura de +40 °C a +100 °C. Como agente de bromación son adecuados bromo elemental en presencia de luz así como en particular *N*-bromosuccinimida (NBS) con la adición de α,α' -azobis(isobutironitrilo) (AIBN) o peróxido de dibenzoilo como iniciador [véase por ejemplo R.R. Kurtz, D.J. Houser, J. Org. Chem. 46, 202 (1981); Z.-J. Yao y col., Tetrahedron 55, 2865 (1999)].

Disolventes inertes para las etapas de procedimiento (VII) + (VIII) → (IX) y (XIV) + (VIII) → (XII) son por ejemplo éteres tales como dietil éter, metil-*tert*-butil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU), *N*-metilpirrolidinona (NMP), acetonitrilo o piridina. Así mismo es posible utilizar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

Como bases para estas reacciones son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. Entre ellas figuran en particular hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, de sodio, de potasio o de cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o *tert*-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o de potasio, o amidas tales como bis-(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio. Preferentemente se utiliza carbonato de cesio o hidruro de sodio.

Las reacciones (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) y (XIV) + (VIII) $\rightarrow$ (XII) tienen lugar en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +120 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a +80 °C.

La escisión de los grupos éster T¹ o T² en las etapas de procedimiento (IX) $\rightarrow$ (X), (XII) $\rightarrow$ (I) y (VII-A) $\rightarrow$ (XIII) se lleva a cabo de acuerdo con procedimientos habituales, tratándose los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, convirtiéndose en este último caso las sales generadas en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso de los ésteres *terc*-butilícos la escisión de éster tiene lugar preferentemente con ácidos.

Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones 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 dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetil éter, 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 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, dietil éter, dioxano o agua.

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

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 dado el caso con la adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso del éster *terc*-butilíco y ácido clorhídrico en el caso del éster metílico.

La escisión de éster tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a de 0 °C a +60 °C.

Disolventes inertes para las etapas de procedimiento (X) + (XI) $\rightarrow$ (XII) y (XIII) + (XI) $\rightarrow$ (XIV) [acoplamiento de amida] son por ejemplo éteres tales como dietil éter, *terc*-butil-metil éter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloretano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropileno urea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Así mismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

Como agente de condensación en estas reacciones de acoplamiento son adecuados por ejemplo carbodiimidas tales como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio tales como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio-3-sulfato o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, anhídrido de ácido propanofosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con excipientes adicionales tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como, como bases, carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Preferentemente se utilizan hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), en cada caso en combinación con piridina o *N,N*-diisopropiletilamina, o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) junto con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina.

Los acoplamientos (X) + (XI) $\rightarrow$ (XII) y (XIII) + (XI) $\rightarrow$ (XIV) se llevan a cabo por regla general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente a de +10 °C a +40 °C.

En el caso del uso de un cloruro de ácido carboxílico correspondiente al compuesto (X) o (XIII), el acoplamiento con el componente de amina (XI) se lleva a cabo en presencia de una base auxiliar orgánica habitual tal como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN). Preferentemente se usa trietilamina

o *N,N*-diisopropiletilamina.

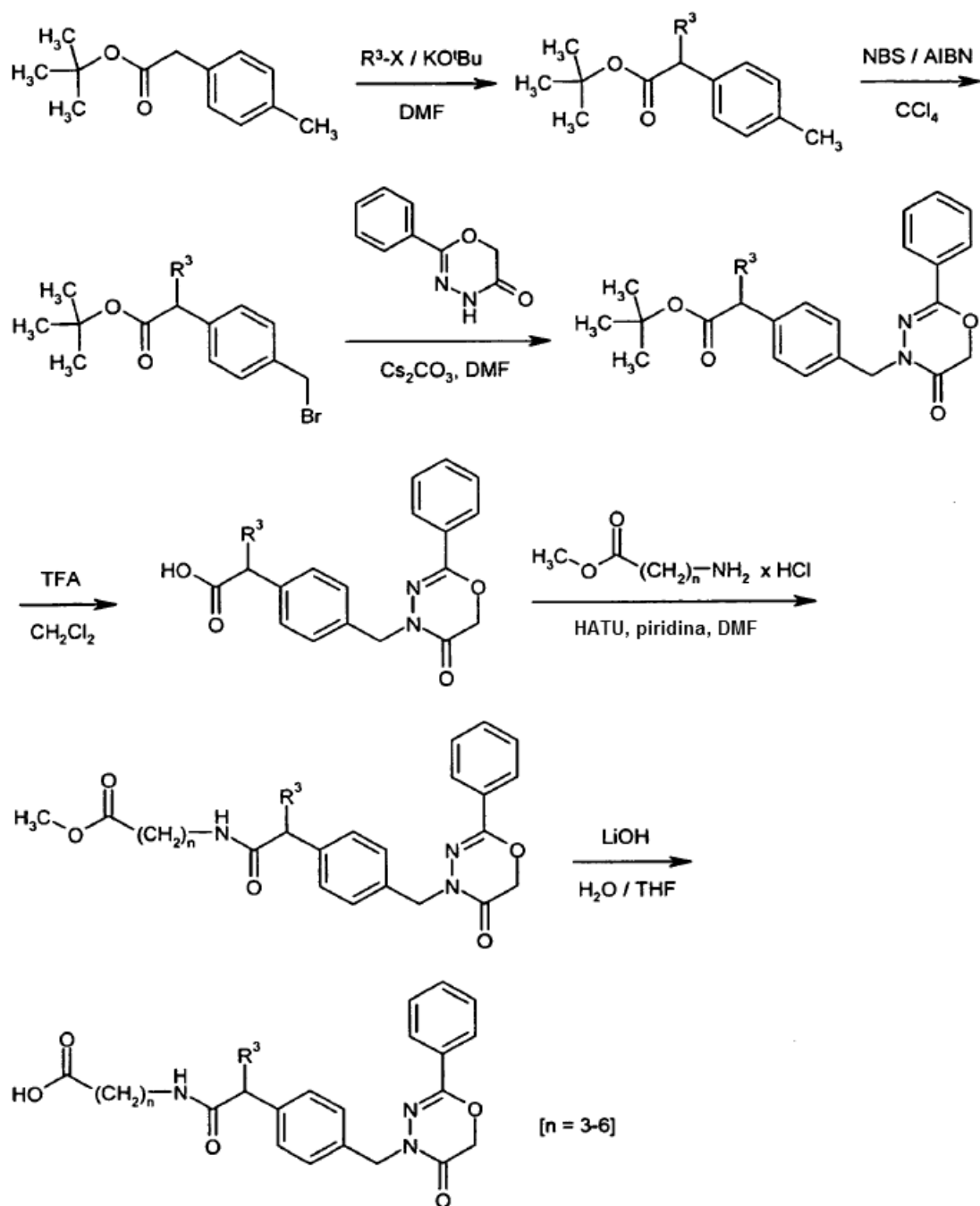
La reacción de la amina (XI) con el cloruro de ácido carboxílico tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente en el intervalo de 0 °C a +40 °C.

5 La preparación de los propios cloruros de ácido carboxílico tiene lugar de manera habitual mediante tratamiento de los ácidos carboxílicos (X) o (XIII) con cloruro de tionilo.

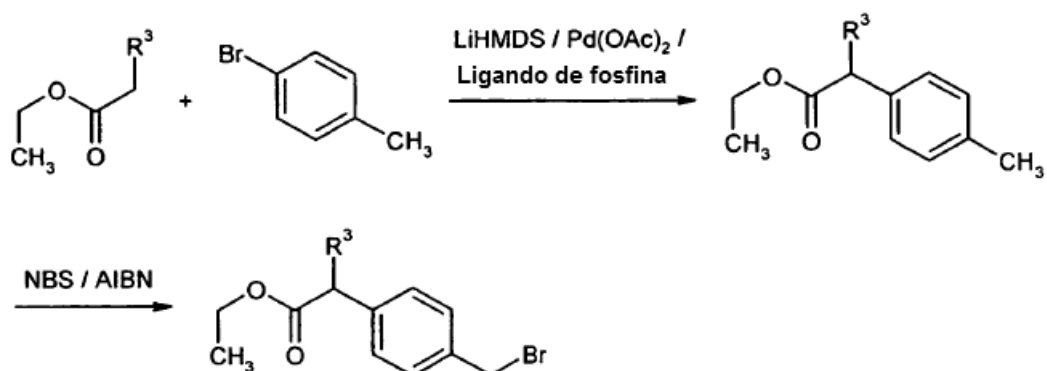
Las reacciones mencionadas pueden llevarse a cabo a presión normal, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo de 0,5 a 5 bar (de 50 a 500 kPa)). En general se trabaja en cada caso a presión normal.

10 Los compuestos de fórmulas (II), (III), (V), (VI), (VIII) y (XI) se encuentran comercialmente disponibles, se describen como tal en la bibliografía o pueden producirse de manera análoga a procedimientos habituales, conocidos de la bibliografía [con respecto a compuestos de fórmula (XI) véanse también los siguientes esquemas de síntesis 3-5].

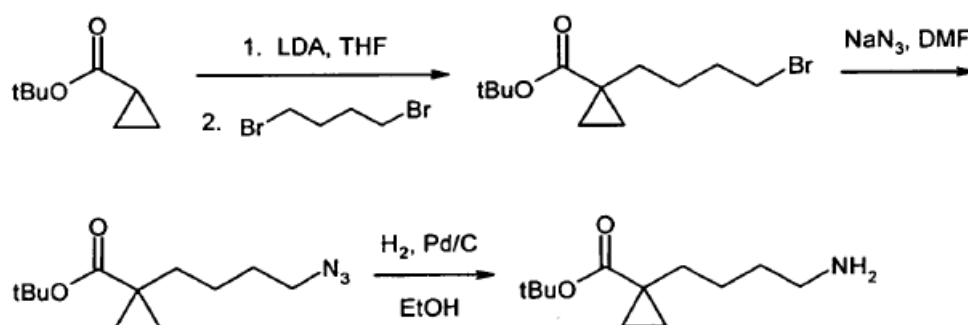
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1

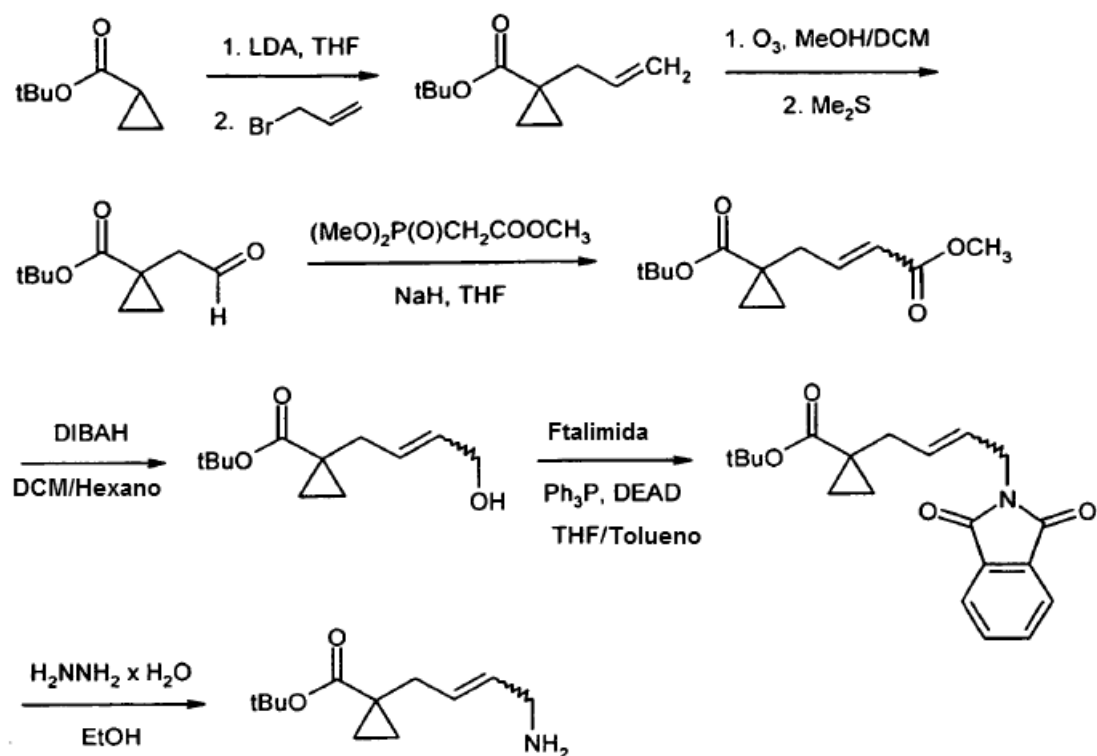
Esquema 2



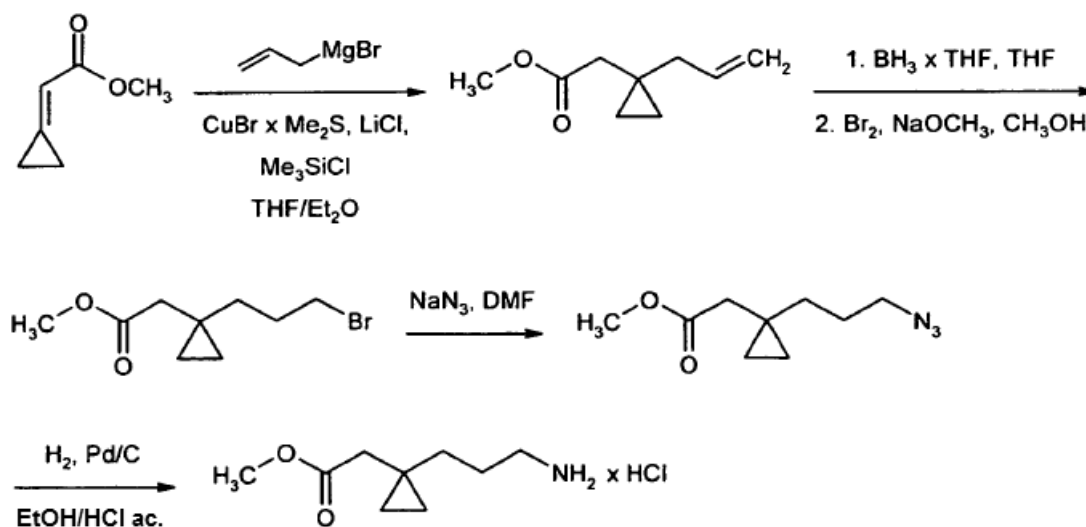
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



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.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención representan potentes activadores de la guanilatociclasa soluble. 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, independiente del grupo hemo, de la guanilatociclasa soluble y un aumento de la cGMP intracelular.

- 10 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, hipertensión renal, 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
- 15 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.

- 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, onicomiosis así como de enfermedades reumáticas.
- 20

- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además para la prevención de lesiones debidas a isquemia y/o perfusión de órganos o tejidos así como como aditivos para disoluciones para perfusión y conservación de órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejidos de origen humano o animal, en particular en intervenciones quirúrgicas o en el campo de la medicina de trasplantes.
- 25

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

- 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 memoria 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
- 30
- 35

- 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. Son adecuados también para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de
- 5 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.
- 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
- 10 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.
- Además los compuestos de acuerdo con la invención tienen efecto antiinflamatorio y pueden por lo tanto utilizarse como agentes inhibidores de la inflamación.
- 15 Por lo tanto puede concebirse 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.
- 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.
- 20 Se describe así mismo el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- Así mismo se da a conocer un procedimiento posible 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.
- 25 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 su uso en 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:
- 30
- 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;
- 35
- 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;
- 40
- principios activos reductores de la tensión arterial, 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
- 45
- 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, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares y antagonistas de lipoproteína(a).
- 50 Por agentes de acción antitrombótica se entienden 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.

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 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 rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

10 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 coumarina.

15 Por los agentes reductores de la tensión arterial se entienden 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.

20 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 nifedipina, amlodipina, 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 bloqueante de receptores alfa 1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.

25 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, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

30 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, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

35 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 aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

40 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 furosemda.

45 Por los agentes modificadores del metabolismo lipídico se entienden 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, adsorbentes poliméricos de ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).

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 CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).

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).

- 5 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 o pitavastatina.

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.

- 10 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, melinamide, pactimibe, eflicimibe o SMP-797.

- 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 MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapide, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

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.

- 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 PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

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.

- 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 lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

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.

- 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 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.

- 35 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 excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

- 40 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.

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

- 45 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/obleas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 50

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, por vía percutánea 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, liofilizados o polvos estériles.

- 5 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/oleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, 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.

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

- 15 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 excipientes 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.

- 20 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.

- 25 Sin embargo, puede ser dado el caso necesario desviarse de las cantidades mencionadas, concretamente en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de administración y 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.

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.

35 A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

	abs.	absoluto
	Ac	acetilo
	AIBN	2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo)
40	ac.	acuoso, solución acuosa
	ATP	adenosin-5'-trifosfato
	Brij®	polietilenglicol-dodecil éter
	BSA	albúmina de suero bovino
	Ej.	ejemplo
45	Bu	butilo
	c	concentración
	IQ	ionización química (en EM)
	D	día(s)
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
50	CCF	cromatografía de capa fina
	IQD	ionización química directa (en EM)
	DCM	diclorometano
	e.d.	exceso diastereomérico
	DEAD	dietilazodicarboxilato
55	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido

d. t.	del teórico (en rendimiento)
DTT	ditiotreitól
EDC	clorhidrato de <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
e.e.	exceso enantiomérico
5 EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
ent.	enantiómero, enantioméricamente puro
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
10 CG	cromatografía de gases
GTP	guanosin-5'-trifosfato
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol hidratado
15 HPLC	cromatografía líquida de alta presión, de alta resolución
ⁱ Pr	isopropilo
KOtBu	<i>tert</i> -butilato de potasio
CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
20 LiHDMS	hexametildisilazida de litio [bis(trimetilsilil)amida de litio]
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectroscopía de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
25 RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
Pd/C	paladio sobre carbono activo
PDC	dicromato de piridinio
Ph	fenilo
Pr	propilo
30 rac	racémico, racemato
R _f	índice de retención (en CCF)
RP	<i>reverse phase</i> (fase inversa, en HPLC)
TA	temperatura ambiente
t _R	tiempo de retención (en HPLC)
35 v.a.	véase anteriormente
^t Bu	<i>tert</i> -butilo
TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
TCTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(1 <i>H</i> -6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
TEA	trietanolamina
40 TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectroscopía ultravioleta
v/v	relación de volumen con respecto a volumen (de una solución)
junt.	juntos

45 **Procedimientos de CG-EM y CL-EM:**

Procedimiento 1 (CG-EM)

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; Columna: Restek RTX-35, 1 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; Horno: 70 °C; Entrada: 250 °C; Gradiente: 70 °C, 30 °C/min → 310 °C (mantener 3 min).

Procedimiento 2 (CL-EM)

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

Procedimiento 3 (CL-EM)

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

Procedimiento 4 (CL-EM)

Tipo de aparato EM: Micromass ZQ; Tipo de aparato HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Columna: Phenomenex Gemini 3 μ 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 $\rightarrow$ 2,5 min 30 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 5 % de A $\rightarrow$ 4,5 min 5 % de A; Flujo: 0,0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM)

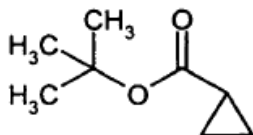
Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; Gradiente: 0,0 min 90 % de A $\rightarrow$ 1,2 min 5 % de A $\rightarrow$ 2,0 min 5 % de A; Flujo: 0,40 ml/min; Horno: 50 °C; Detección UV: 210-400 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM)

Tipo de aparato EM: Waters Micromass Quattro Micro; Tipo de aparato HPLC: Agilent 1100 Serie; Columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; Gradiente: 0,0 min 100 % de A $\rightarrow$ 3,0 min 10 % de A $\rightarrow$ 4,0 min 10 % de A $\rightarrow$ 4,01 min 100 % de A (Flujo 2,5 ml/min) $\rightarrow$ 5,00 min 100 % de A; Horno: 50 °C; Flujo: 2 ml/min; Detección UV: 210 nm.

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

Éster *tert*-butilico del ácido ciclopropanocarboxílico

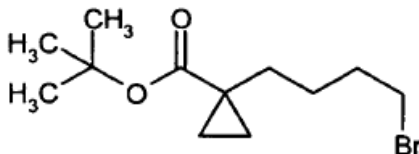


50,99 g (454,4 mmoles) de *tert*-butilato de potasio se disolvieron en 454 ml de THF abs. y se enfrió hasta 0 °C. La solución con agitación fuerte se mezcló gota a gota con 50 g (478,3 mmoles) de cloruro de ácido ciclopropanocarboxílico, de modo que la temperatura de reacción no aumente por encima de 50 °C (enfriamiento necesario). Tras finalizar la adición se agitó la suspensión generada durante 30 min más. Después de enfriar se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta aproximadamente un tercio del volumen inicial y entonces se añadió sobre 2 litros de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de ajustarse el valor de pH a 8 mediante la adición de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio se extrae tres veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío sin calentar (baño de agua fría). El residuo se destiló a aproximadamente 85 °C de temperatura de baño y 42 mbar (4,2 kPa). Se obtuvieron 43,1 g (63,2 % d. t.) del compuesto objetivo como líquido transparente.

CG-EM (Procedimiento 1): t_R = 1,8 min. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,52-1,48 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,82-0,72 (m, 4H).

Ejemplo 2A

Éster *tert*-butilico del ácido 1-(4-bromobutil)ciclopropanocarboxílico



A una solución enfriada hasta -78 °C de 7,4 ml (52,7 mmoles) de diisopropilamina en 20 ml de THF abs. Se añadieron gota a gota 21,2 ml (52,7 mmoles) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en *n*-hexano, manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de -60 °C. Después de 30 min de agitación a de -60 °C a -70 °C se añadió gota a gota esta solución a una solución enfriada hasta -78 °C de 5,0 g (35,2 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido ciclopropanocarboxílico y 15,2 g (70,3 mmoles) de 1,4-dibromobutano en 20 ml de THF abs. Tras finalizar la adición se retiró el enfriamiento y la mezcla se calentó con agitación lentamente hasta TA. Después de 5 h más de agitación a TA se añadió la mezcla de reacción sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces

con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 50:1). Se obtuvieron 4,62 g (44,6 % d. t.) del compuesto objetivo.

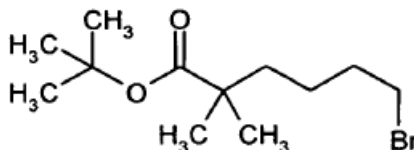
EM (DCI): $m/z = 294/296$ ($M+NH_4$)⁺.

5 CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,70$ min; $m/z = 220$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,54$ (t, 2H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (m, 2H), 0,66 (m, 2H).

Ejemplo 3A

Éster *terc*-butílico del ácido 6-bromo-2,2-dimetilhexanoico



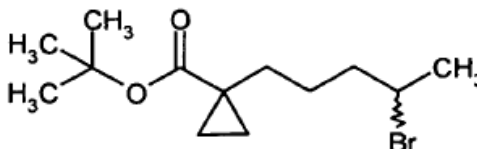
El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 2A partiendo de éster *terc*-butílico del ácido 2-metilpropanoico y 1,4-dibromobutano.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,25$ min; $m/z = 205$ ($M-75$)⁺.

15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,54$ (t, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,08 (s, 6H).

Ejemplo 4A

Éster *terc*-butílico del ácido (+/-)-1-(4-bromopentil)ciclopropanocarboxílico



20 A una solución enfriada hasta -78 °C de 7,4 ml (52,7 mmoles) de diisopropilamina en 20 ml de THF abs. Se añadieron gota a gota 21,2 ml (52,7 mmoles) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en *n*-hexano, manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de -60 °C. Después de 30 min de agitación a de -60 °C a -70 °C se añadió gota a gota esta solución a una solución enfriada hasta -78 °C de 5,0 g (35,2 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido ciclopropanocarboxílico y 16,2 g (70,3 mmoles) de 1,4-dibromopentano en 20 ml de THF abs. Tras finalizar la adición se retiró el enfriamiento y la mezcla se calentó con agitación lentamente hasta TA. Después de 4 h más de agitación a TA se añadió la mezcla de reacción sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de eluyente ciclohexano/diclorometano de 50:1 a 5:1). Se obtuvieron en dos cargas juntas 5,73 g (53,6 % d. t.) del compuesto objetivo.

30 EM (DCI): $m/z = 308/310$ ($M+NH_4$)⁺.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,82$ min; $m/z = 234$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,29$ (q, 1H), 1,78-1,71 (m, 2H), 1,67 (d, 3H), 1,65-1,43 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 0,98 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

Instrucciones generales 1: Preparación de azidas partiendo de bromuros alifáticos

35 A una solución del bromuro correspondiente en DMF (aproximadamente de 0,2 a 1 moles/l) se añade a TA un exceso de azida de sodio (aproximadamente 4-6 eq.). La suspensión se agita enérgicamente a 50-80 °C durante 2-18 h. Después de enfriar hasta TA se diluye la mezcla de reacción (por ejemplo con acetato de etilo o diclorometano) y se lava sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Después de concentrar cuidadosamente a vacío puede purificarse el producto bruto, en caso de que sea necesario, mediante cromatografía sobre gel de sílice (mezcla de eluyentes típica por ejemplo ciclohexano/acetato de etilo de 100:1 a 10:1).

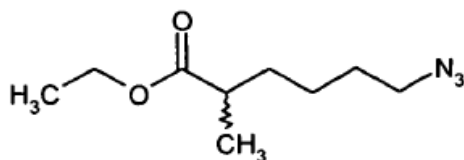
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 1:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
5A		CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,01$ min; $m/z = 157$ EM (DCI): $m/z = 203$ ($M+NH_4$) ⁺ , 186 ($M+H$) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 4,05$ (q, 2H), $3,22$ (t, 2H), $2,29$ (t, 2H), $1,58-1,49$ (m, 4H), $1,47-1,39$ (m, 2H), $1,18$ (t, 3H).
6A		CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,63$ min; $m/z = 154$ EM (DCI): $m/z = 240$ ($M+H$) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 3,31$ (m, 2H), $1,55-1,42$ (m, 6H), $1,39$ (s, 9H), $0,98$ (m, 2H), $0,65$ (m, 2H).
7A		RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 3,32$ (t, 2H), $1,53-1,41$ (m, 4H), $1,39$ (s, 9H), $1,30-1,20$ (m, 2H), $1,06$ (s, 6H).
8A		CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,74$ min; $m/z = 154$ EM (DCI): $m/z = 254$ ($M+H$) ⁺ RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 3,54$ (q, 1H), $1,51-1,40$ (m, 6H), $1,39$ (s, 9H), $1,19$ (d, 3H), $0,98$ (m, 2H), $0,67$ (m, 2H).

Ejemplo 9A

(+/-)-6-Azido-2-metilhexanoico éster etílico del ácido

5



10

15

20

A una solución enfriada hasta -78 °C de $0,32$ ml ($2,28$ mmoles) de diisopropilamina en 2 ml de THF abs. Se añadieron gota a gota $0,91$ ml ($2,28$ mmoles) de una solución $2,5$ M de n-butil-litio en n-hexano, manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de -60 °C. Después de 30 min de agitación a de -60 °C a -70 °C se añadió gota a gota esta solución a una solución enfriada hasta -78 °C de 352 mg ($1,9$ mmoles) de éster etílico del ácido 6-azidohexanoico en 2 ml de THF abs. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla hasta -20 °C y se agitó posteriormente durante 20 min, antes añadirse gota a gota $0,18$ ml ($2,85$ mmoles) de yoduro de metilo. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla lentamente hasta TA y se agitó durante 2 h más. La mezcla de reacción se añadió entonces sobre solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces con diclorometano, se secaron las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano $60:1$). Se obtuvieron $96,4$ mg ($25,5$ % d. t.) del compuesto objetivo.

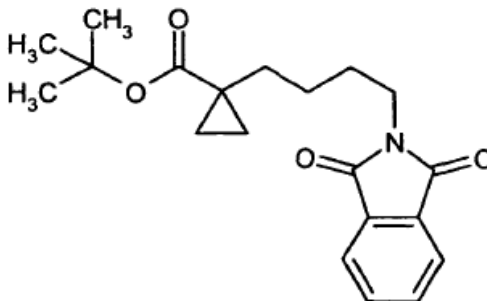
EM (DCI): $m/z = 200$ ($M+H$)⁺.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,05$ min.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4,05$ (q, 2H), $3,31$ (t, 2H), $2,45-2,39$ (m, 1H), $1,58-1,49$ (m, 4H), $1,34-1,28$ (m, 2H), $1,19$ (t, 3H), $1,07$ (d, 3H).

Ejemplo 10A

Éster *terc*-butilico del ácido 1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)butil]ciclopropanocarboxílico



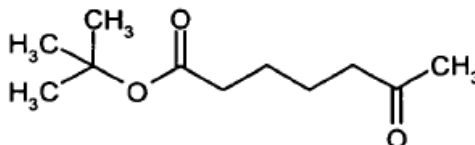
Se dispusieron previamente 4,2 g (15,15 mmoles) de éster *terc*-butilico del ácido 1-(4-bromobutil)ciclopropanocarboxílico bajo argón en 50 ml de DMF, se mezclaron con 3,34 g (22,72 mmoles) de ftalimida así como 4,19 g (30,3 mmoles) de carbonato de potasio y se agitó durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción se filtró después, se diluyó el filtrado con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 4,23 g (81,3 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,46$ min; $m/z = 342$ (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,86$ (m, 4H), 3,57 (t, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (m, 4H), 1,27 (s, 9H), 0,94 (q, 2H), 0,64 (q, 2H).

Ejemplo 11A

Éster *terc*-butilico del ácido 6-oxoheptanoico



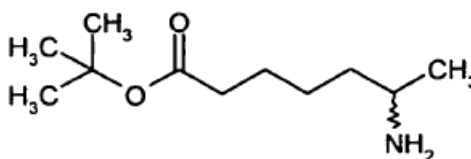
Se dispusieron previamente 10,0 g (aproximadamente al 90 %, 62,4 mmoles) de ácido 6-oxoheptanoico en 71,8 ml de ciclohexano y se mezclaron con 20,46 g (93,6 mmoles) de 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo y 15 ml de diclorometano. A la solución se añadieron gota a gota a -10 °C lentamente 0,55 ml (6,24 mmoles) de ácido trifluorometanosulfónico. La suspensión resultante se agitó durante la noche con calentamiento hasta TA. El precipitado insoluble se retiró entonces mediante filtración. El filtrado se lavó dos veces con solución de hidrogenocarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1). A partir del producto así obtenido precipitó con el reposo durante la noche un sólido, que se retiró mediante aspiración y se desechó. El producto objetivo en forma del filtrado no se purificó adicionalmente. Se obtuvieron 4,51 g (36,1 % d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,1$ min; $m/z = 144$ (M-C₄H₈)⁺.

EM (DCI): $m/z = 218$ (M+NH₄)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2,46$ -2,42 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,47-1,40 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo 12A

éster *terc*-butilico del ácido (+/-)6-aminoheptanoico



A una solución de 2,0 g (9,99 mmoles) de éster *terc*-butilico del ácido 6-oxoheptanoico en 10 ml de metanol se añadieron a TA 7,70 g (99,86 mmoles) de acetato de amonio y 941 mg (14,98 mmoles) de cianoborohidruro de

sodio. La mezcla se agitó durante la noche a TA y entonces se añadió sobre agua. Con ayuda de hidróxido de sodio al 10 % se ajustó el pH a aproximadamente 10 y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se reunieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Después de secar a alto vacío se obtuvieron 1,95 g (aproximadamente 80 % de pureza, aproximadamente 78 % d. t.) del compuesto objetivo.

5 EM (DCI): $m/z = 202 (M+H)^+$.

RMN de 1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,95-2,89$ (m, 1H), 2,19 (t, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 4H), 1,04 (d, 3H).

Instrucciones generales 2: Reducción de azidas para dar aminas primarias

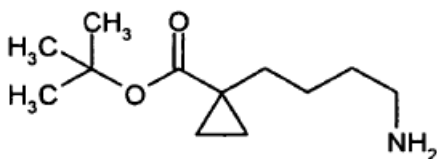
10 A una solución de la azida correspondiente en etanol o metanol (dado el caso con la adición de agua) se añade catalizador de hidrogenación (por ejemplo paladio al 5 % o 10 % sobre carbono). La mezcla de reacción se agita enérgicamente hasta la conversión completa bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal y entonces se separó por filtración a través de tierra de diatomeas. El residuo del filtro se lava con etanol o metanol, se reúnen los filtrados obtenidos, se concentran cuidadosamente a vacío y se seca el residuo brevemente a alto vacío. La amina así obtenida puede utilizarse sin purificación adicional en las reacciones siguientes.

15 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 2:

Ejemplo	Estructura	Datos analíticos
13A		CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 3,63$ min; $m/z = 173 (M)^+$ RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4,04$ (q, 2H), 3,15 (s. a., 2H), 2,39 (q, 1H), 1,57-1,21 (m, 6H), 1,19 (t, 3H), 1,05 (d, 3H).
14A		EM (DCI): $m/z = 216 (M+H)^+$.
15A		CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,31$ min; $m/z = 171 (MC_4H_8)^+$.
16A		EM (DCI): $m/z = 214 (M+H)^+$.

Ejemplo 16A

Éster *tert*-butílico del ácido 1-(4-aminobutyl)ciclopropanocarboxílico



20 El compuesto del título pudo prepararse como alternativa al procedimiento anterior también partiendo de éster *tert*-butílico del ácido 1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)butil]ciclopropanocarboxílico:

A una solución de 1,0 g (2,91 mmoles) de éster *tert*-butílico del ácido 1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)butil]ciclopropanocarboxílico en 20 ml de etanol se añadieron a TA 0,29 g (5,8 mmoles) de hidrato de hidrazina. La mezcla se agitó durante 45 min a reflujo. La mezcla de reacción se filtró después y el filtrado se concentró a 20 °C

en el evaporador rotatorio. El residuo se llevó a diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a 20 °C a vacío. Se obtuvieron 0,6 g (97,2 % d. t.) del compuesto objetivo. La sustancia se almacenó a -20 °C o se hizo reaccionar adicionalmente de forma directa.

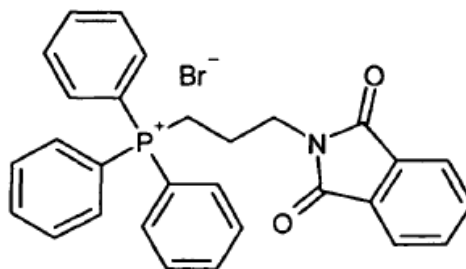
5 CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,2$ min; $m/z = 138$.

EM (DCI): $m/z = 214$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,69$ (t, 2H), 1,44 (m, 15H), 1,25 (s, 2H), 1,1 (q, 2H), 0,6 (q, 2H).

Ejemplo 17A

Bromuro de [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propil](trifenil)fosfonio



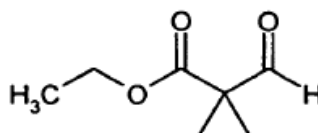
10

2,50 g (9,33 mmoles) de 2-(3-bromopropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona en 25 ml de xileno se gasificaron con argón y se mezclaron con 2,45 g (9,33 mmoles) de trifenilfosfina. Se agitó durante 24 h a reflujo y se filtró la mezcla a continuación a 70 °C. La torta del filtro se lavó posteriormente con, por ejemplo, di-etil éter y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 3,50 g (70,8 % d. t.) del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,86$ (m, 7H), 7,76 (m, 12H), 3,76 (t, 2H), 3,7 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Ejemplos 18A

Éster etílico del ácido 1-formilciclopropanocarboxílico



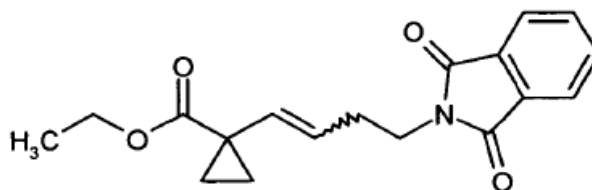
20

Una solución de 1,225 g (8,5 mmoles) de éster etílico del ácido 1-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico [preparación véase por ejemplo T.A. Ayers, Tetrahedron Lett. 40 (30), 5467-5470 (1999)] en 43 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 5,05 g (11,9 mmoles) de Reactivo de peryodinano de Dess-Martin y a continuación se agitó durante 6 h a TA. A la mezcla de reacción se añadió entonces una solución de 6,7 g (42,5 mmoles) de tiosulfato de sodio en 60 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se agitó durante 20 min a TA y entonces se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 20 °C a vacío. Se obtuvieron 1,139 g (80,0 % d. t.) del compuesto objetivo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 10,17$ (s, 1H), 4,20 (q, 2H), 1,58 (q, 2H), 1,47 (q, 2H), 1,24 (t, 3H).

25

Ejemplo 19A

Éster etílico del ácido 1-[(1*E/Z*)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



30

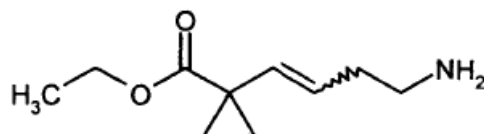
Se dispusieron previamente bajo argón 600 mg (3,377 mmoles) de éster etílico del ácido 1-formilciclopropanocarboxílico y 1,79 g (3,377 mmoles) de bromuro de [3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)propil](trifenil)fosfonio en 12 ml de DMSO anhidro y se mezclaron a 6 °C con una solución de 379 mg (3,377 mmoles) de *tert*-butilato de potasio en 3 ml de DMSO. Se agitó durante 25 min a 6 °C, entonces se calentó hasta TA y se agitó posteriormente durante 4 h más. La mezcla de reacción se mezcló después con 25 ml de agua y 35 ml de

éster etílico del ácido acético y se extrajo. La fase orgánica se lavó respectivamente dos veces con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 504 mg (47,6 % d. t.) del compuesto del título como mezcla isomérica *E/Z* (aproximadamente 1:2,5).

5 CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,24$ min; $m/z = 314$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 20A

Éster etílico del ácido 1-[(1*E/Z*)-4-aminobut-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico

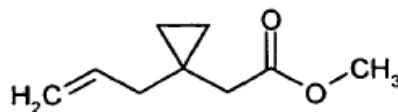


10 A una solución de 255 mg (0,18 mmoles) de éster etílico del ácido 1-[(1*E/Z*)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico en 5,1 ml de etanol se añadieron 48 μ l (0,99 mmoles) de hidrato de hidrazina y la mezcla se agitó durante 1 h a reflujo. El precipitado resultante se aspiró, se lavó posteriormente con etanol y se concentró el filtrado a 20 °C a vacío. Se obtuvieron 220 mg del compuesto del título bruto (mezcla isomérica *E/Z*), que se utilizó sin purificación adicional en reacciones siguientes.

EM (DCI): $m/z = 184$ ($M+H$)⁺.

15 Ejemplo 21A

[1-(Prop-2-en-1-il)ciclopropil]acetato de metilo



45,69 g (222,2 mmoles) de complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo y 9,42 g (222,2 mmoles) de cloruro de litio anhidro se disolvieron en 300 ml de THF, se enfrió hasta -78 °C y se mezcló lentamente con 100 ml (200 mmoles) de una solución 2 M de bromuro de alil-magnesio en dietil éter. A continuación se añadieron gota a gota a la solución de reacción sucesivamente 28,2 ml (222,2 mmoles) de clorotrimetilsilano y 11,21 g (100 mmoles) de acetato de metilciclopropilideno [Nº de registro de CAS 110793-87-8] y se agitó posteriormente la mezcla durante aproximadamente 5 min (control de CCF, eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). La solución de reacción se mezcló entonces con 50 ml de una solución acuosa de amoníaco/cloruro de amonio (1:9) y se filtró a través de tierra de diatomeas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces más con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron a continuación con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de THF y se mezcló con 222 ml (222 mmoles) de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. La solución de reacción se agitó posteriormente durante 10 min más y entonces se concentró hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se obtuvieron 6,92 g (45 mmoles, 45 % d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 2,48$ min; $m/z = 155$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 5,84-5,69 (1H, m), 5,02 (2H, d), 3,58 (3H, s), 2,24 (2H, s), 2,05 (2H, d), 0,45-0,35 (4H, m).

35 Ejemplo 22A

[1-(3-Bromopropil)ciclopropil]acetato de metilo



40 Se mezclaron bajo argón 1542 mg (10 mmoles) de [1-(prop-2-en-1-il)ciclopropil]acetato de metilo en 10 ml de THF anhidro a 0 °C gota a gota con 3,4 ml (3,4 mmoles) de solución de complejo de borano-THF (1 M en THF). Después de 30 min a 0 °C se agitó la mezcla madre durante 30 min más a TA y entonces se mezcló con 22 μ l (0,54 mmoles) de metanol. A -5 °C se añadieron gota a gota a continuación sucesivamente 0,62 ml (12 mmoles) de bromo así como 2971 mg (16,5 mmoles) de solución de metilato de sodio (30 % en metanol) a la mezcla de reacción. Después

de que la mezcla madre hubiera alcanzado la temperatura ambiente, se agregaron 10 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo tres veces más con *terc*-butilmetil éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío se obtuvieron 683 mg (2,9 mmoles, 29 % d. t.) del compuesto del título como aceite amarillo.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,29$ min; $m/z = 205$ ($M-OCH_3+H$)⁺, 155 ($M-Br$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 3,68 (3H, s), 3,41 (2H, t), 2,24 (2H, s), 2,01-1,91 (2H, m), 1,51-1,44 (2H, m), 0,50-0,38 (4H, m).

Ejemplo 23A

[1-(3-Azidopropil)ciclopropil]acetato de metilo



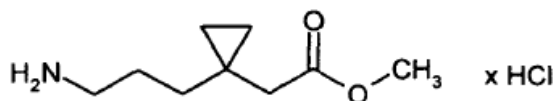
680 mg (2,89 mmoles) de [1-(3-bromopropil)ciclopropil]acetato de metilo y 1128 mg (17,35 mmoles) de azida de sodio en 5 ml de DMF se agitaron durante 2 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío. El residuo se llevó a éster etílico del ácido acético y la solución se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío se obtuvieron 389 mg (1,97 mmoles, 68 % d. t.) del compuesto del título como aceite amarillo.

EM (DCI): $m/z = 198$ ($M+H$)⁺, 215 ($M+NH_4$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 3,59 (3H, s), 3,30 (2H, t), 2,26 (2H, s), 1,64-1,53 (2H, m), 1,36-1,29 (2H, m), 0,43-0,30 (4H, m).

Ejemplo 24A

Clorhidrato de [1-(3-aminopropil)ciclopropil]acetato de metilo



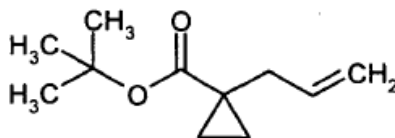
Una mezcla de 389 mg (1,97 mmoles) de [1-(3-azidopropil)ciclopropil]acetato de metilo, 40 mg paladio al 10 % sobre carbono y 1,97 ml (1,97 mmoles) de ácido clorhídrico 1 M en 10 ml de etanol se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente a presión normal. Después de finalizar la reacción se filtró la mezcla madre y el filtrado se concentró hasta sequedad. Se obtuvieron 313 mg (1,51 mmoles, 76 % d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

EM (DCI): $m/z = 172$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 3,60 (3H, s), 2,79-2,66 (2H, m), 2,26 (2H, s), 1,68-1,55 (2H, m), 1,39-1,27 (2H, m), 0,45-0,28 (4H, m).

Ejemplo 25A

Éster *terc*-butílico del ácido 1-(prop-2-en-1-il)ciclopropanocarboxílico



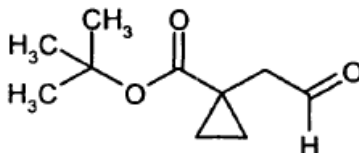
en 35 ml de THF se dispusieron previamente 9,9 ml (70,32 mmoles) de diisopropilamina, se mezclaron a -40 °C con 28,1 ml (70,32 mmoles) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en *n*-hexano y se agitó durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción entonces hasta por debajo de -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 10 g (70,32 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido ciclopropanocarboxílico en 5 ml de THF. Se agitó durante 4 h a -78 °C y a continuación se añadió gota a gota una solución de 5,8 ml (66,81 mmoles) de bromuro de alilo en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó durante la noche lentamente hasta TA y entonces se mezcló cuidadosamente con solución acuosa de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces con *terc*-butil metil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 10,7 g (83,5 % d. t.) del compuesto objetivo.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 2,5$ min; $m/z = 126$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,82 (m, 1H), 4,98 (d, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,99 (q, 2H), 0,69 (q, 2H).

Ejemplo 26A

Éster *tert*-butilico del ácido 1-(2-oxoetil)ciclopropanocarboxílico

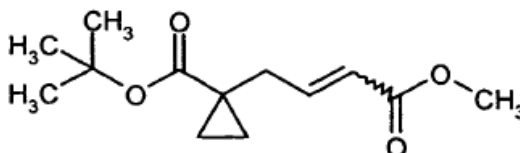


4,0 g (21,9 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido 1-(prop-2-en-1-il)ciclopropanocarboxílico se disolvieron en 70 ml de metanol y 30 ml de diclorometano. A -78 °C se condujo con ayuda de un generador de ozono durante 45 min ozono en la corriente de O₂ a través de la solución de reacción. Después de que la solución se volviera ligeramente azul, se condujo oxígeno puro para el lavado a través de la solución de reacción, hasta que la solución se decoloró de nuevo. La solución de reacción se mezcló entonces con 6,5 ml (88,9 mmoles) de sulfuro de dimetilo y se calentó lentamente hasta TA. Se concentró en el evaporador rotatorio, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1, 30:1, 20:1, 10:1). Se obtuvieron 1,87 g (44,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 3,3$ min; $m/z = 184$ (M)⁺.

Ejemplo 27A

Éster *tert*-butilico del ácido *cis/trans*-1-[4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



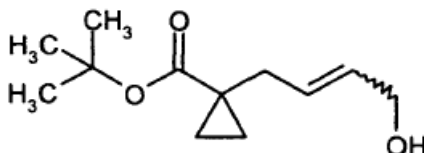
Se dispusieron previamente 0,425 g (10,63 mmoles) de hidruro de sodio en 40 ml de THF y se mezclaron a 0 °C con 1,6 ml (11,11 mmoles) de éster trimetílico del ácido fosfonoacético. Se agitó durante 1 h a 0 °C, entonces se mezcló con 1,78 g (9,66 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido 1-(2-oxoetil)ciclopropanocarboxílico y la mezcla de reacción lentamente se calentó hasta TA. Se agitó posteriormente durante 2 h a TA y la mezcla madre se mezcló a continuación con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de eluyente diclorometano/acetato de etilo 100:0 → 100:0,1). Se obtuvieron 1,32 g (56,7 % d. t.) del compuesto del título (isómero *trans* en claro exceso).

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,57$ min, $m/z = 184$ (M-C₄H₈)⁺ isómero *cis*; $t_R = 4,82$ min, $m/z = 184$ (M-C₄H₈)⁺ isómero *trans*.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,91$ (dt, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,37 (d, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,05 (q, 2H), 0,77 (q, 2H).

Ejemplo 28A

Éster *tert*-butilico del ácido *cis/trans*-1-[4-hidroxibut-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico

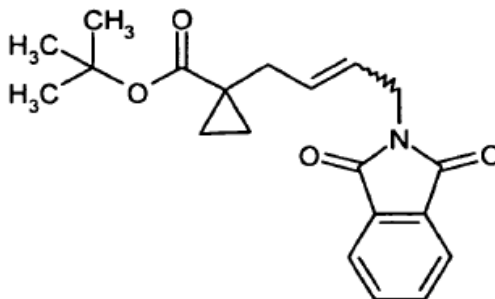


A una solución de 1,185 g (4,93 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido *cis/trans*-1-[4-metoxi-4-oxobut-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico en 15 ml de diclorometano se añadieron gota a gota a -90 °C lentamente 9,7 ml (9,86 mmoles) de hidruro de diisobutil-aluminio como solución 1 M en hexano. Se agitó durante 2 h a -90 °C y entonces se añadieron gota a gota en frío aproximadamente 10 ml de solución acuosa al 20 % de tartrato de potasio. Se diluyó a continuación con agua y diclorometano, se extrajo después de la separación de fases la fase orgánica varias veces con agua y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de eluyente ciclohexano / acetato de etilo 10:1, 8:1, 4:1, 2:1). Se obtuvieron 0,279 g (26,7 % d. t.) del compuesto objetivo (isómero *trans* en claro exceso).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5,55$ (m, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,18 (d, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,97 (q, 2H), 0,68 (q, 2H).

Ejemplo 29A

Éster *tert*-butilico del ácido *cis/trans*-1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)but-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



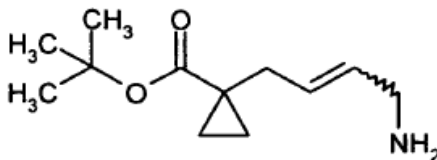
302,6 mg (1,43 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido *cis/trans*-1-[4-hidroxibut-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico se disolvieron en 2 ml de THF y se mezclaron con 251,7 mg (1,71 mmoles) de ftalimida así como 411,3 mg (1,57 mmoles) de trifenilfosfina. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C, y se añadieron gota a gota lentamente 713,7 mg (1,639 mmoles) de una solución al 40 % de azocarboxilato de dietilo en tolueno. A continuación se calentó hasta TA y se agitó posteriormente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió entonces sobre agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de eluyente ciclohexano/acetato de etilo 6:1, 4:1, 2:1). Se obtuvieron 121 mg (24,8 % d. t.) del compuesto objetivo (isómero *trans* en claro exceso).

CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,35$ min; $m/z = 364$ ($M+Na$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,89$ (m, 4H), 5,61 (m, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,14 (d, 2H), 2,14 (d, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,94 (q, 2H), 0,66 (q, 2H).

Ejemplo 30A

Éster *tert*-butilico del ácido *cis/trans*-1-[4-aminobut-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



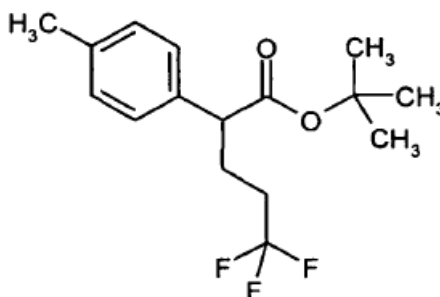
A una solución de 120 mg (0,351 mmoles) de éster *tert*-butilico del ácido *cis/trans*-1-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)but-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico en 2,4 ml de etanol se añadieron a TA 34 μ l (0,703 mmoles) de hidrato de hidrazina. La mezcla se agitó durante 20 min a reflujo. La mezcla de reacción se filtró entonces y el filtrado a 20 °C se concentró en el evaporador rotatorio. El residuo se llevó a diclorometano y se lavó dos veces con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a 20 °C a vacío. Se obtuvieron 81,2 mg de producto bruto ligeramente impuro (aproximadamente 109 % d. t.; isómero *trans* en claro exceso). La sustancia se almacenó hasta su uso en reacciones siguientes en el congelador.

EM (DCI): $m/z = 212$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,06$ (q, 1H), 7,82 (q, 1H), 5,51 (m, 2H), 3,11 (d, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,97 (q, 2H), 0,67 (q, 2H).

Ejemplo 31A

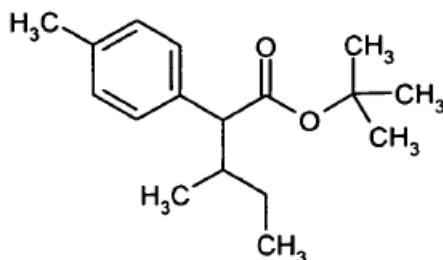
5,5,5-Trifluoro-2-(4-metilfenil)pentanoato de *tert*-butilo



- Con exclusión de oxígeno se dispusieron previamente 0,88 ml (6,3 mmoles) de diisopropilamina en 20 ml de THF, se enfrió hasta -78 °C y se mezcló lentamente con 2,52 ml (6,3 mmoles) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se calentó la solución de reacción hasta -10 °C y se agitó posteriormente 10 min a esta temperatura. La solución de reacción se enfrió entonces de nuevo hasta -78 °C y se mezcló lentamente con 1 g (4,85 mmoles) de (4-metilfenil)acetato de *tert*-butilo, disuelto en 10 ml de THF. La solución de reacción se calentó a continuación lentamente hasta -30 °C y después se enfrió nuevamente hasta -78 °C. Después de alcanzar esta temperatura se añadieron gota a gota lentamente 0,62 ml (5,82 mmoles) de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano. Después de finalizar la adición se calentó la solución lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después del control de CCF (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1) se mezcló la mezcla madre con solución saturada de cloruro de amonio y se llevó a éster etílico del ácido acético. La fase acuosa se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/ éster etílico del ácido acético 10:1). Se aislaron 542 mg (1,79 mmoles, 37 % d. t.) de un aceite de color amarillento.
- CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 4,41$ min; $m/z = 246$ ($M-C_4H_9+H$)⁺.

Ejemplo 32A

3-Metil-2-(4-metilfenil)pentanoato *tert*-butilo



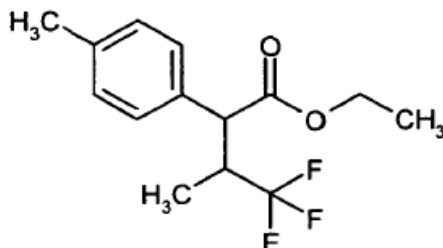
- Se dispusieron previamente bajo argón 19,58 g (174,5 mmoles) de *tert*-butilato de potasio en 200 ml de DMF, se enfrió hasta 0 °C, se mezcló lentamente con 30 g (145,4 mmoles) de (4-metilfenil)acetato de *tert*-butilo, disueltos en 50 ml de DMF, y a continuación se agitó durante 30 min a 0 °C. A continuación se añadieron gota a gota lentamente 18,95 ml (174,5 mmoles) de 2-bromobutano y se agitó posteriormente la solución durante 4 h a 0 °C. Después se mezcló la solución de reacción con 200 ml de agua y 200 ml de dietil éter. La fase acuosa se extrajo dos veces con dietil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se aislaron 15,5 g (59,1 mmoles, 40,6 % d. t.) de un líquido incoloro.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,17 (2H, d), 7,11 (2H, d), 3,11 (1H, d), 2,27 (3H, s), 2,04-1,90 (1H, m), 1,55-1,42 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,24-1,10 (1H, m), 0,99-0,86 (3H, m), 0,77-0,51 (3H, m).
- CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 5,04$ min; $m/z = 206$ ($M-C_4H_9+H$)⁺.

- De manera análoga se obtuvo el compuesto expuesto en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
33A	Ciclopentil(4-metilfenil)acetato de <i>tert</i>-butilo	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,19 (2H, d), 7,11 (2H, d), 3,12 (1H, d), 2,45-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,89-1,71 (1H, m), 1,67-1,45 (3H, m), 1,44-1,15 (3H, m), 1,36 (9H, s), 1,02-0,84 (1H, m). EM (DCI): $m/z = 292$ ($M+NH_4$)⁺; CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 5,89$ min; $m/z = 218$ ($M-C_4H_9+H$)⁺.

Ejemplo 34A

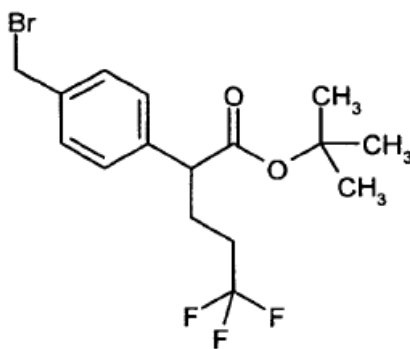
4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo



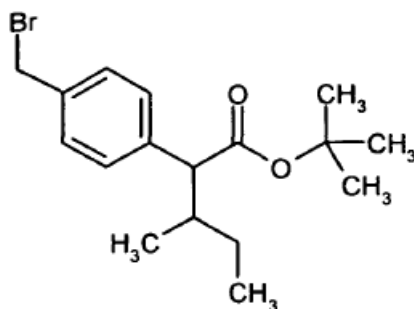
Se dispusieron previamente bajo argón 196,9 mg (0,88 mmoles) de acetato de paladio (II) y 724,8 mg (1,84 mmoles) de 2-di-ciclohexil-fosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 50 ml de tolueno anhidro. La solución de reacción se mezcló a continuación lentamente con 43,8 ml (43,8 mmoles) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se enfrió la solución de reacción hasta -10 °C, se mezcló lentamente con 7 g (38,0 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y se agitó posteriormente durante 10 min a -10 °C. Después se añadieron gota a gota 5 g (29,2 mmoles) de 4-bromotolueno, disueltos en 50 ml de tolueno, y se calentó la solución de reacción primero hasta temperatura ambiente y entonces hasta 80 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó posteriormente durante la noche. Después de realizarse la reacción (control de CCF, eluyente ciclohexano/diclorometano 2:1) se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se lavó el residuo varias veces con éster etílico del ácido acético y diclorometano y se concentraron a vacío los filtrados reunidos. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/diclorometano 4:1 → 3:1). Se aislaron 3,91 g (14,3 mmoles, 48,8 % d. t.) del compuesto del título como líquido incoloro.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,26 (2H, d), 7,20-7,12 (2H, m), 4,17-3,95 (2H, m), 3,74 (0,25H, d), 3,66 (0,75H, d), 3,35-3,07 (1H, m), 2,29 (2,25H, s), 2,28 (0,75H, s), 1,17 (0,75H, d), 1,11 (3H, t), 0,76 (2,25H, d) (mezcla de diastereómeros).

CG-EM (Procedimiento 1): t_R = 4,20 min, m/z = 275 (M+H)⁺ (diastereómero 1); t_R = 4,23 min, m/z = 275 (M+H)⁺ (diastereómero 2).

Ejemplo 35A2-[4-(Bromometil)fenil]-5,5,5-trifluoropentanoato de *tert*-butilo

540 mg (1,79 mmoles) de 5,5,5-trifluoro-2-(4-metilfenil)pentanoato de *tert*-butilo, 333,8 mg (1,78 mmoles) de *N*-bromosuccinimida y 14,7 mg (0,09 mmoles) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 10 ml de tetraclorometano se agitaron durante 2 h a reflujo. Después de completarse la reacción se separó por filtración la succinimida y se lavó posteriormente el residuo del filtro con diclorometano. El filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se aislaron 659 mg (1,72 mmoles, 97 % d. t.) de un aceite de color amarillento. CG-EM (Procedimiento 1): t_R = 5,91 min; m/z = 301 (M-Br)⁺.

Ejemplo 36A2-[4-(Bromometil)fenil]-3-metilpentanoato de *terc*-butilo

15 g (59,1 mmoles) de 3-metil-2-(4-metilfenil)pentanoato de *terc*-butilo, 11 g (62 mmoles) de N-bromosuccinimida y 97 mg (0,59 mmoles) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 150 ml de diclorometano se agitaron durante 2 h a reflujo. Después de completarse la reacción se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se aislaron 16,22 g (47,5 mmoles, 80 % d. t.) de un aceite incoloro.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 6,41$ min; $m/z = 261$ ($M-Br$)⁺.

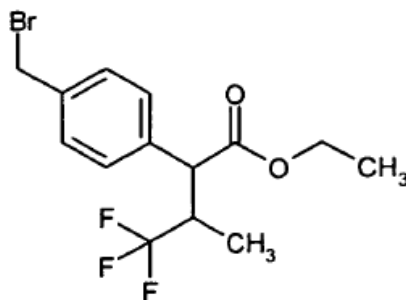
EM (DCI): $m/z = 358/360$ ($M+NH_4$)⁺.

De manera análoga se obtuvo el compuesto expuesto en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
37A	[4-(Bromometil)fenil](ciclopentil)-acetato de <i>terc</i>-butilo	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,39 (2H, d), 7,30 (2H, d), 4,68 (2H, s), 3,21 (1H, d), 2,45-2,31 (1H, m), 1,89-1,74 (1H, m), 1,69-1,45 (3H, m), 1,44-1,16 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,02-0,88 (1H, m). EM (DCI): $m/z = 370/372$ ($M+NH_4$)⁺.

Ejemplo 38A

2-[4-(Bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo

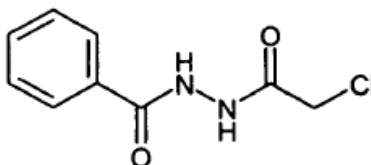


2,25 g (8,2 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo, 1,53 g (8,6 mmoles) de N-bromosuccinimida y 67 mg (0,41 mmoles) de 2,2'-azobis-(2-metilpropanonitrilo) en 36 ml triclorometano se agitaron durante la noche a reflujo. Después de completarse la reacción se separó por filtración la succinimida y el residuo del filtro se lavó posteriormente con diclorometano. El filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 40:1). Se aislaron 2,667 g (7,5 mmoles, 92 % d. t.) de un aceite de color amarillento.

CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 5,72$ min, $m/z = 373$ (M-Br)⁺ (diastereómero 1); $t_R = 5,74$ min, $m/z = 373$ (M-Br)⁺ (diastereómero 2).

Ejemplo 39A

N-(2-cloroacetil)bencenocarbohidrazida



5

Una suspensión de 500 g (3,67 moles) de bencenocarbohidrazida en 3,75 litros de THF se calentó a reflujo, disolviéndose la bencenocarbohidrazida. A esta solución se añadieron gota a gota 497,7 g (4,41 moles) de cloruro de cloroacetilo, disueltos en 125 ml THF, y se agitó posteriormente la solución durante 30 min a reflujo. Después de completarse la reacción (control de CCF, eluyente diclorometano/metanol 9:1) se mezcló la mezcla madre con 22,5 litros de agua y 10 litros de éster etílico del ácido acético y se ajustó con hidrogenocarbonato de sodio sólido a pH 7. La fase acuosa se extrajo una vez con 2,5 litros de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron y la solución se concentró a continuación a vacío hasta sequedad. El sólido blanco obtenido se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol y se colocó sobre 3 kg de gel de sílice. En dos porciones de gel de sílice (en cada caso 8 kg) se sometió a cromatografía en primer lugar con 50 litros de diclorometano/éster etílico del ácido acético 7:3 y entonces con 125 litros de diclorometano/éster etílico del ácido acético 1:1 como eluyente. Después de concentrar las fracciones de producto se obtuvieron 424 g (1,99 moles, 54 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

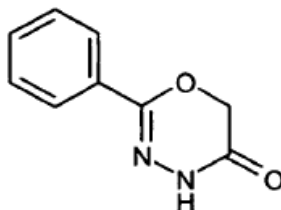
10

15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,56-10,32 (2H, ancho), 7,88 (2H, d), 7,58 (1H, t), 7,50 (2H, t), 4,21 (2H, s). EM (DCI): $m/z = 213$ (M+H)⁺, 230 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 40A

2-Fenil-4*H*-1,3,4-oxadiazin-5(6*H*)-ona



25

30

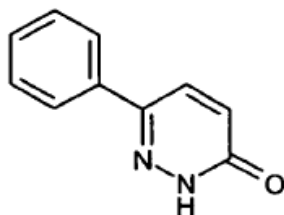
812 g (3,82 moles) de *N*-(2-cloroacetil)bencenocarbohidrazida se disolvieron en 13 litros de DMF anhidra y se mezclaron con 384,95 g (4,58 moles) de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación se calentó la solución de reacción hasta 100 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Después de completarse la reacción (control de CCF, eluyente diclorometano/éster etílico del ácido acético 9:1) se enfrió la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió sobre 65 litros de agua y se extrajo tres veces con en cada caso 17,5 litros de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 13,8 litros de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron y se concentraron a vacío hasta sequedad. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol y se colocó sobre 17 kg de gel de sílice. En dos porciones de gel de sílice (en cada caso 8 kg) se sometió a cromatografía con 260 litros de diclorometano/éster etílico del ácido acético 9:1 como eluyente. Las fracciones de producto reunidas se concentraron, y el sólido obtenido se agitó con 3 litros de dietil éter. Después de la filtración se obtuvieron 247 g (1,40 moles, 35 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

35

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,04 (1H, s), 7,78 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 4,79 (2H, s). EM (DCI): $m/z = 177$ (M+H)⁺.

Ejemplo 41A

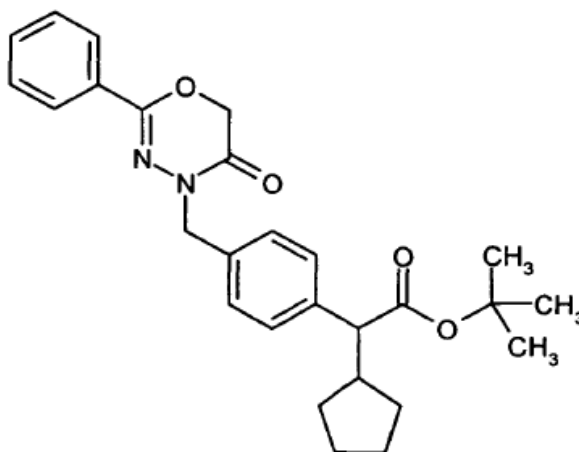
6-Fenilpiridazin-3(2H)-ona



5 19,6 g (162,95 mmoles) de 1-feniletanona y 5 g (54,32 mmoles) de ácido oxoacético monohidratado se agitaron durante 2 horas a 100 °C. La solución de reacción se enfrió a continuación hasta 40 °C y se mezcló con 20 ml de agua y 4 ml de amoníaco. A continuación se extrajo la mezcla dos veces con 50 ml de diclorometano. La fase acuosa obtenida se mezcló entonces con 2,64 ml (53,32 mmoles) de hidrazina monohidratada y se agitó durante 2 horas a 100 °C. Después de la reacción se enfrió la solución de reacción hasta temperatura ambiente. Los cristales precipitados se aspiraron, se lavaron con agua y se secaron durante la noche en la estufa de vacío a 50 °C. Se obtuvieron 4,3 g (24,97 mmoles, 15 % d. t.) del compuesto del título como cristales incoloros.

10 CL-EM (Procedimiento 4): t_R = 1,39 min; m/z = 173 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,2 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,86 (d, 2 H), 7,53-7,41 (m, 3 H), 7,00 (d, 1 H).

Ejemplo 42ACiclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetato de *terc*-butilo

15

Procedimiento de preparación 1:

9,9 g (28,0 mmoles) de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de *terc*-butilo, 5,92 g (33,6 mmoles) de 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona y 13,70 g (42,03 mmoles) de carbonato de cesio se agitaron en 100 ml de DMF durante 12 h a 60 °C. Después del enfriamiento se añadió la mezcla madre sobre agua helada y se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se obtuvieron 6,6 g (14,7 mmoles, 52 % d. t.) del compuesto del título.

20

Procedimiento de preparación 2:

8,16 g (23,1 mmoles) de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de *terc*-butilo, 3,7 g (21 mmoles) de 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona y 7,53 g (23,1 mmoles) de carbonato de cesio se agitaron en 147 ml de DMF durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la solución de reacción con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1). Se obtuvieron 6,51 g (14,5 mmoles, 69 % d. t.) del compuesto del título.

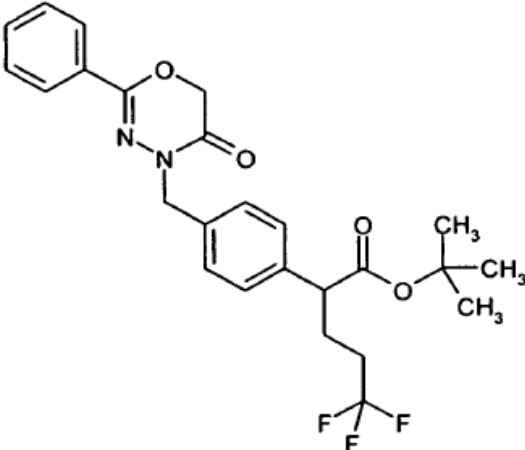
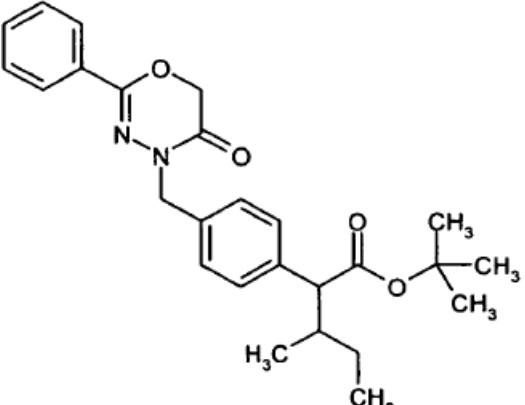
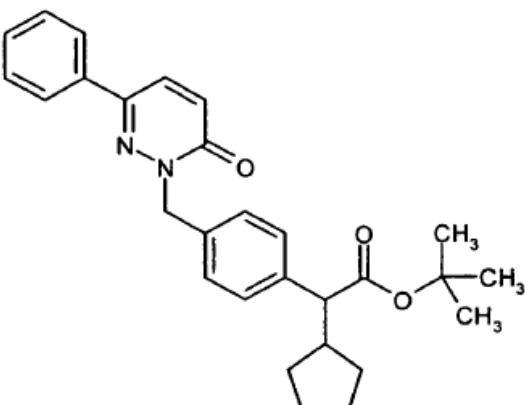
25

30

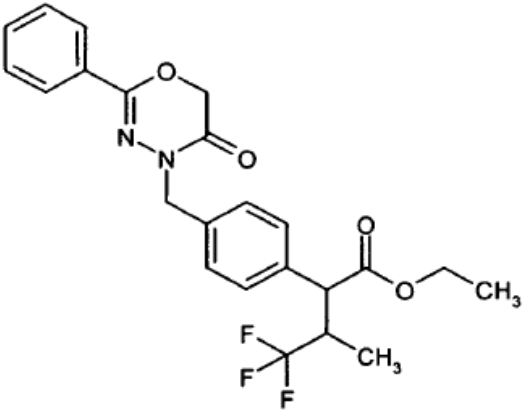
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,76 (2H, d), 7,55-7,42 (3H, m), 7,31 (4H, s), 4,94 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,19 (1H, d), 2,45-2,31 (1H, m), 1,88-1,74 (1H, m), 1,69-1,46 (3H, m), 1,45-1,15 (3H, m), 1,34 (9H, s), 1,03-0,89 (1H, m).

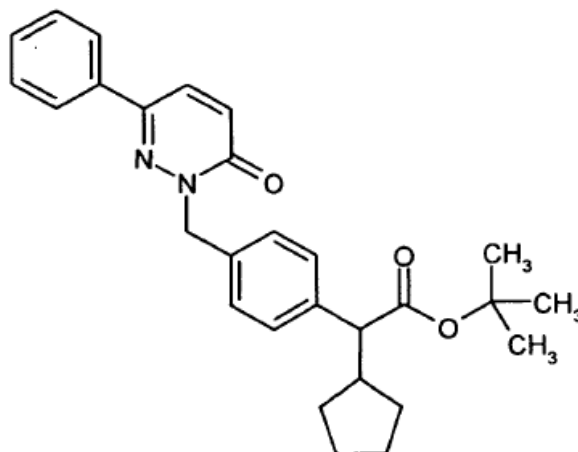
CL-EM (Procedimiento 4): t_R = 3,27 min; m/z = 449 (M+H)⁺.

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

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
43A	5,5,5-Trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoato de <i>terc</i>-butilo 	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,69$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺.
44A	3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoato de <i>terc</i>-butilo 	CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 3,24$ min; $m/z = 437$ (M+H)⁺.
45A	Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenil-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de <i>terc</i>-butilo 	CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,68$ min; $m/z = 467$ (M+Na)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,08 (1H, d), 7,91-7,85 (2H, m), 7,53-7,42 (3H, m), 7,3 0 (4H, s), 7,09 (1H, d), 5,21 (2H, s), 3,18 (1H, d), 2,44-2,30 (1H, m), 1,85-1,74 (1H, m), 1,65-1,45 (3H, m), 1,44-1,35 (1H, m), 1,34 (9H, s), 1,30-1,15 (2H, m), 1,00-0,88 (1H, m).

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
46A	4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoato de etilo 	CG-EM (Procedimiento 1): $t_R = 9,98$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo 47A y Ejemplo 48ACiclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de *terc*-butilo (*enantiómero 1 y 2*)

5

7,42 g (16,69 mmoles) del ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de *terc*-butilo racémico (Ejemplo 45A) se separaron por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [Columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

10 Ejemplo 47A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 4,1 g

 t_R 5,28 min; Pureza >99 %; >99 % e.e.[Columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; Detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].**15 Ejemplo 48A (*enantiómero 2*):**

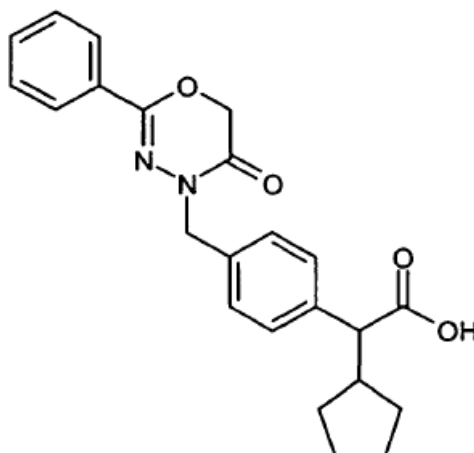
Rendimiento: 2,8 g

 t_R , 5,84 min; Pureza >98 %; >96 % e.e.[Columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; Detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

20

Ejemplo 49A

Ácido *rac*-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acético

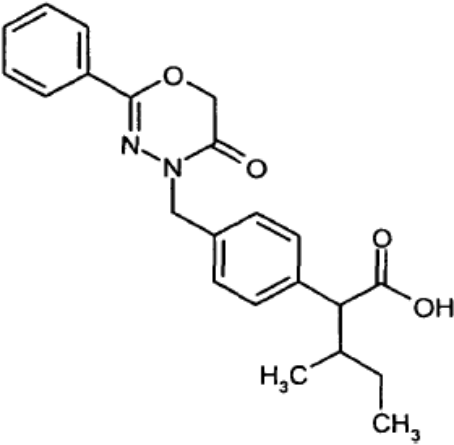
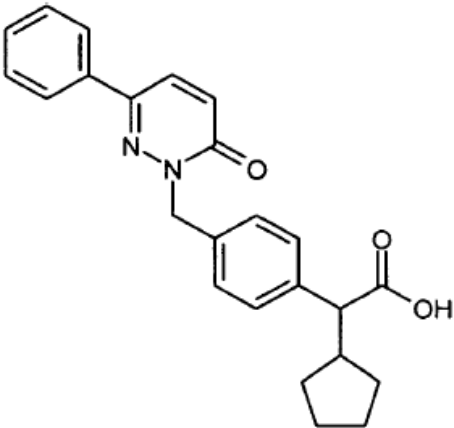
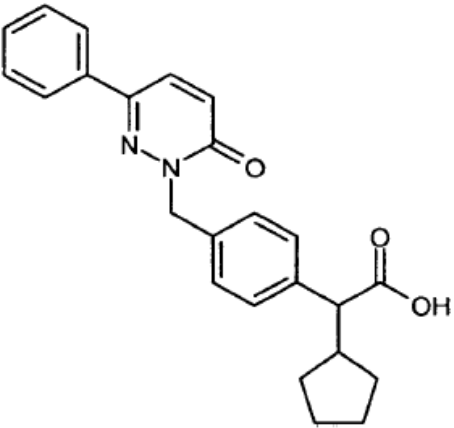


- Una solución de 6,6 g (14,7 mmoles) de ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetato de *terc*-butilo en 90 ml de diclorometano se mezcló a temperatura ambiente lentamente con 22,67 ml (294,3 mmoles) de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante la noche. Después se eliminó el disolvente a vacío, se llevó el residuo a 100 ml de éster etílico del ácido acético y se extrajo agitando con 50 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 4,8 g (12,23 mmoles, 83 % d. t.) de un sólido incoloro.
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 12,35-12,15 (1H, s. a.), 7,78 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,29 (4H, s), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,22 (1H, d), 2,48-2,35 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,68-1,46 (3H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,32-1,14 (2H, m), 1,01-0,89 (1H, m).
- 10 CL-EM (Procedimiento 4): t_R = 2,75 min; m/z = 393 (M+H) $^+$.

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

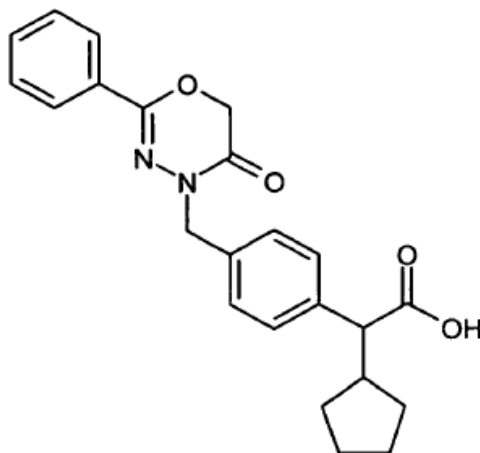
Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
50A	Ácido 5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 13,0-12,0 (1H, s. a.), 7,77 (2H, d), 7,55-7,41 (3H, m), 7,35 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,92 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,67-3,53 (1H, m), 2,31-1,95 (3H, m), 1,89-1,74 (1H, m). CL-EM (Procedimiento 4): t_R = 2,47 min; m/z = 421 (M+H)$^+$.

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
51A	Ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico 	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,15$ min; $m/z = 381 (M+H)^+$.
52A	Ácido ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético (<i>enantiómero 1</i>) 	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,11$ min; $m/z = 389(M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20} = +37,3^\circ$, $c = 0,315$, metanol. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 12,15-12,31$ (s. a., 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,21 (d, 1H), 2,34-2,47 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,32-1,66 (m, 4H), 1,15-1,31 (m, 2H), 0,87-0,99 (m, 1 H).
53A	Ácido ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético (<i>enantiómero 2</i>) 	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,11$ min; $m/z = 389 (M+H)^+$. $[\alpha]_D^{20} = -21,0^\circ$, $c = 0,265$, metanol.

Ejemplo 54A y Ejemplo 55A

Ácido *ent*-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (*enantiómero 1 y 2*)



- 5 75 g (191,1 mmoles) de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético racémico (Ejemplo 49A) se separaron por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [Columna: fase de gel de sílice quiral a base del selector poli-(*N*-metacrilóil-*L*-isoleucin-3-pentilamida), 430 mm x 40 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v); flujo: 50 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 270 nm]:

Ejemplo 54A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 35 g

- 10 CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,75$ min; $m/z = 393$ ($M+H$)⁺

t_R 5,73 min; Pureza >99 %; >99 % e.e.

[Columna: fase de gel de sílice quiral a base del selector poli(*N*-metacrilóil-*L*-isoleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v); flujo: 2 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 270 nm].

- 15 **Ejemplo 55A (*enantiómero 2*):**

Rendimiento: 32 g

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 12,35-12,15 (1H, s ancho), 7,78 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,29 (4H, s), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,22 (1H, d), 2,48-2,35 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,68-1,46 (3H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,32-1,14 (2H, m), 1,01-0,89 (1H, m).

- 20 CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,75$ min; $m/z = 393$ ($M+H$)⁺

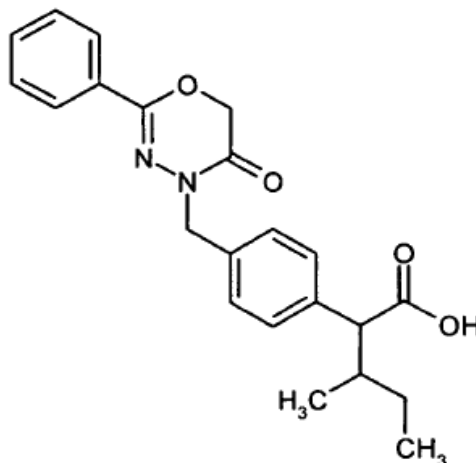
t_R 6,86 min; Pureza >99 %; >99 % e.e.

[Columna: fase de gel de sílice quiral a base del selector poli(*N*-metacrilóil-*L*-isoleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v); flujo: 2 ml/min; temperatura: 24 °C; detección UV: 270 nm].

- 25 $[\alpha]_D^{20} = +37,6^\circ$, $c = 0,445$, metanol.

Ejemplos 56A - 59A

Ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico (*Isómero 1 - 4*)



- 5 11,8 g (31,02 mmoles) de la mezcla de isómeros de ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico (Ejemplo 51A) se separaron por medio de HPLC preparativa en fase quiral en primer lugar en los diastereómeros [Columna: fase de gel de sílice quiral a base del selector poli(*N*-metacrilóil-D-valin-3-pentilamida), 500 mm x 75 mm; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 30:70 (v/v); flujo: 200 ml/min; detección UV: 290 nm; temperatura: 25 °C]. Se obtuvieron 4,11 g o 5,2 g de los dos diastereómeros.

Separación de diastereómero 1:

- 10 4,11 g del diastereómero 1 se separaron por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros (*Isómeros 1 y 2*) [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 95:5 (v/v); flujo: 25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 24 °C]:

Ejemplo 56A (*Isómero 1*):

Rendimiento: 865 mg

- 15 t_R 7,36 min; Pureza >91 %; >93 % e.e.
[Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 2): R_t = 2,16 min; m/z = 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 57A (*Isómero 2*):

- 20 Rendimiento: 1662 mg

t_R 7,91 min; pureza >99 %; >97 % e.e.

[Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): t_R = 2,53 min; m/z = 381 (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,35-12,15 (1H, s. a.), 7,78 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,31 (4H, q), 4,92 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,19 (1H, d), 2,09-1,95 (1H, m), 1,59-1,43 (1H, m), 1,25-1,09 (1H, m), 0,89 (3H, t), 0,58 (3H, d).

$[\alpha]_D^{20}$ = +21,7°, c = 0,525, metanol.

Separación de diastereómero 2:

- 30 5,2 g del diastereómero 2 se separaron por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros (*Isómeros 3 y 4*) [Columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 95:5 (v/v); flujo: 25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 24 °C]:

Ejemplo 58A (*Isómero 3*):

Rendimiento: 2970 mg

t_R 7,21 min; pureza >94 %; >99 % e.e.

[Columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): t_R = 2,53 min; m/z = 381 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 59A (Isómero 4):

Rendimiento: 1350 mg

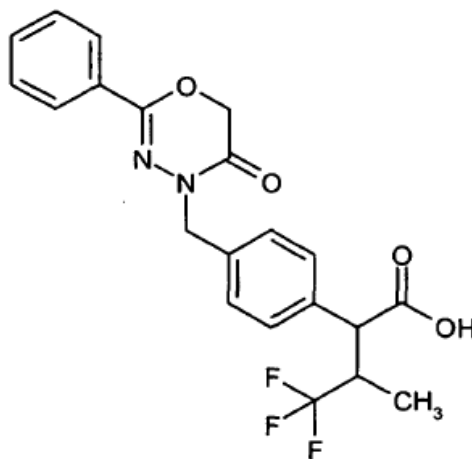
t_R 7,77 min; pureza >90 %; >84 % e.e.

[Columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].

10 CL-EM (Procedimiento 2): t_R = 2,17 min; m/z = 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 60A

Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoico

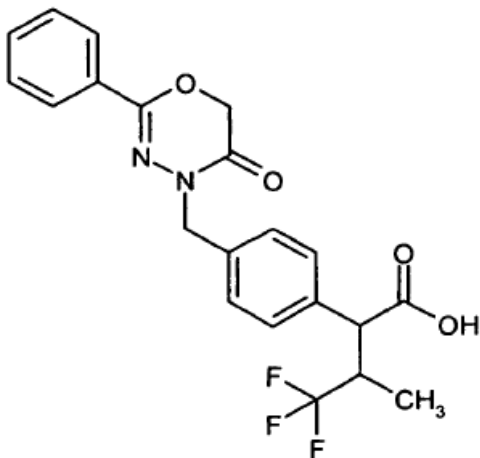


15 Una solución de 1283 mg (2,86 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoato de etilo en 10 ml dioxano se agitó con 11,4 ml (11,4 mmoles) de hidróxido de sodio 1 N y se agitó durante la noche a 80 °C. Después de completarse la reacción se extrajo el dioxano a vacío, se diluyó la solución restante con agua y a continuación se ajustó con ácido clorhídrico 1 M a pH 2. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45 °C. Se obtuvieron 1058 mg (2,52 mmoles, 88 % d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

20 CL-EM (Procedimiento 5): t_R = 1,12 min, m/z = 421 (M+H)⁺ (diastereómero 1); t_R = 1,13 min, m/z = 421 (M+H)⁺ (diastereómero 2).

Ejemplos 61A - 64A

Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoico (*Isómero 1 - 4*)



- 5 630 mg (1,50 mmoles) de la mezcla de isómeros de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico se separaron por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los isómeros [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 61 A (*Isómero 1*):

- 10 Rendimiento: 26 mg
 t_R 6,17 min; Pureza >99 %; >99 % e.e.
 [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

Ejemplo 62A (*Isómero 2*):

- 15 Rendimiento: 35 mg
 t_R 6,57 min; pureza >98 %; >99 % e.e.
 [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

Ejemplo 63A (*Isómero 3*):

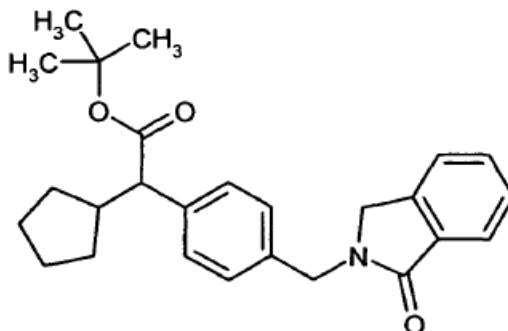
- 20 Rendimiento: 236 mg
 t_R 8,03 min; Pureza >99 %; >99 % e.e.
 [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; Detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].
- 25 CL-EM (Procedimiento 5): t_R = 1,12 min; m/z = 421 ($M+H$)⁺.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 12,60-12,81 (1H, s. a.), 7,78 (2H, d), 7,41-7,53 (3H, m), 7,37 (4H, s), 4,93 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,61 (1H, d), 3,18-3,32 (1H, m), 0,77 (3H, d).
 $[\alpha]_D^{20}$ = +45,6°, c = 0,565, metanol.

Ejemplo 64A (*Isómero 4*):

- 30 Rendimiento: 247 mg
 t_R 9,17 min; Pureza >99 %; >98 % e.e.
 [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].
- 35 $[\alpha]_D^{20}$ = -45,8°, c = 0,305, metanol.

Ejemplo 65A

Éster *terc*-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



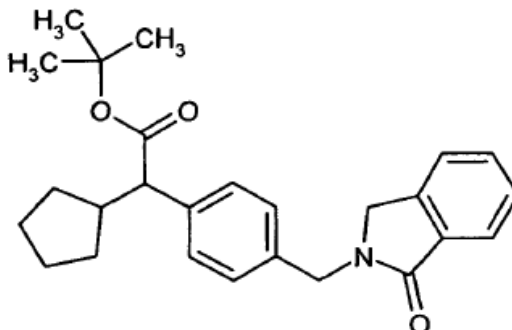
2,035 g (15,3 mmoles) de 1-oxoindolina en 12 ml de DMF se mezclaron a 0 °C con 611,3 mg (15,3 mmoles, al 60 %) de hidruro de sodio. Se agitó durante 25 min y entonces a 0 °C se añadieron 6,0 g (12,7 mmoles, aproximadamente 75 % de pureza) de éster *terc*-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h más con calentamiento lento hasta TA, se mezcló entonces con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto bruto se trató en el baño de ultrasonidos con dietil éter y se aspiró el sólido y se secó. Se obtuvieron 3,40 g (65,2 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 1,05$ min; $m/z = 406$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,73$ (d, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,18 (d, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,65-1,36 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,95 (m, 1H).

Ejemplo 66A

Éster *terc*-butílico del ácido (+)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



El racemato obtenido en el Ejemplo 65A se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [Columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 20 % acetonitrilo / 80 % metil-*terc*-butil éter]. Partiendo de 3,40 g de racemato se obtuvieron 1,50 g del (+)-enantiómeros (el otro enantiómero no se aisló de forma pura).

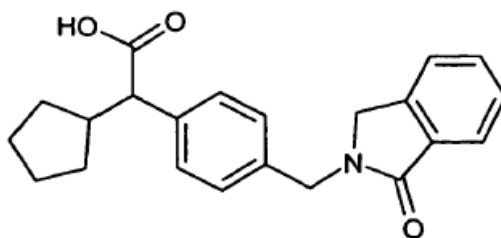
CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,58$ min; $m/z = 350$ (M-C₄H₈+H)⁺, 406 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,73$ (d, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,18 (d, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,65-1,36 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,95 (m, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = + 8,2^\circ$, $c = 0,38$, cloroformo.

Ejemplo 67A

Ácido (+)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]fenil}etanoico



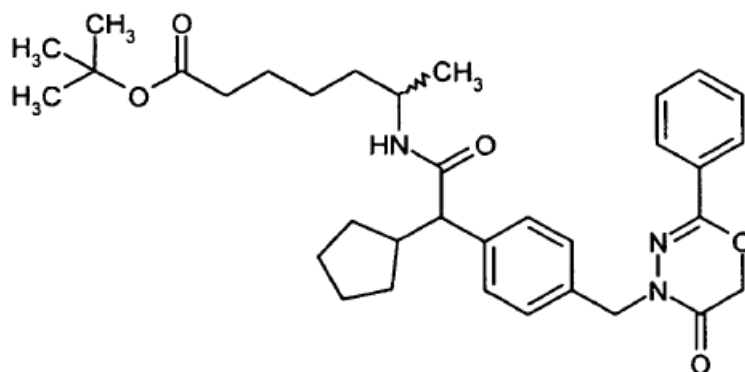
A una solución de 300 mg (0,740 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido (+)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]fenil}etanoico en 1,5 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 640 μ l (7,4 mmoles) de ácido trifluoroacético. Después de 1 h de agitación se concentró la mezcla de reacción a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 267 mg (100 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): t_R = 1,05 min; m/z = 350 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,73 (d, 1H), 7,57 (q, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,22 (d, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,65-1,16 (m, 6H), 0,94 (m, 1H).

Ejemplo 68A

Éster *terc*-butílico del ácido 6-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}heptanoico (mezcla de diastereómeros)

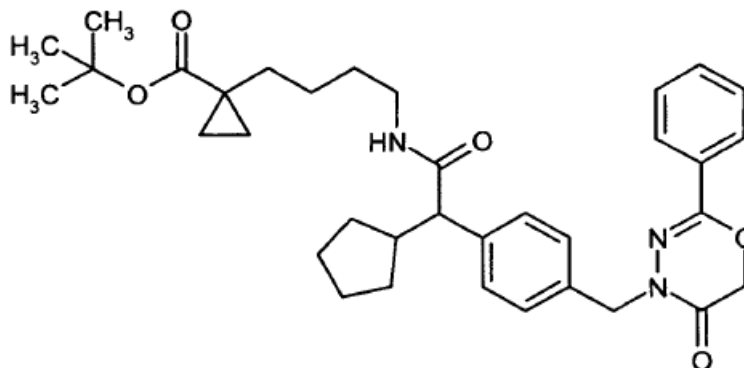


A una solución de 100 mg (0,255 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético y 76,9 mg (0,382 mmoles) de éster *terc*-butílico (+/-)-6-aminoheptanoico en 0,3 ml de DMF se añadieron a TA 41,3 mg (0,306 mmoles) de HOBT y 126 μ l (0,764 mmoles) de DIEA. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, antes de agregarse 116,3 mg (0,306 mmoles) de HATU. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA, se agitó posteriormente durante 1 h a TA y entonces se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 118 mg (aproximadamente el 83 % de pureza, aproximadamente el 67 % d. t.) del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (Procedimiento 3): t_R = 1,59 min; m/z = 576 (M+H)⁺.

Ejemplo 69A

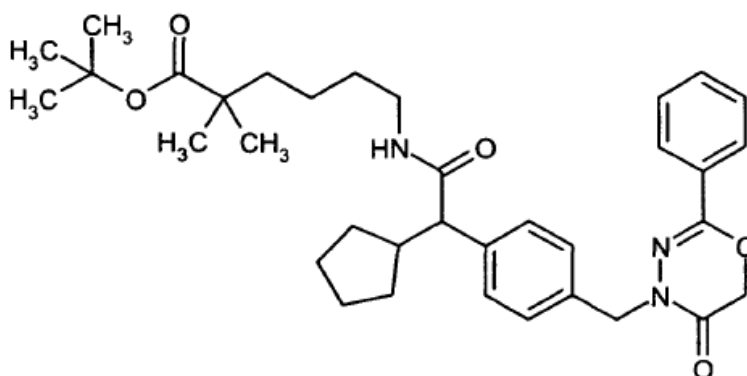
Éster *terc*-butílico del ácido (+)-1-(4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]acetil]amino}butil)ciclopropanocarboxílico



- 5 A una solución de 545,8 mg (1,39 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético y 445 mg (aproximadamente 2,09 mmoles, material bruto) de éster *terc*-butílico del ácido 1-(4-aminobutyl)ciclopropanocarboxílico en aproximadamente 5 ml de DMF se añadieron a TA 266 μ l (1,53 mmoles) de DIEA. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, antes de agregarse en cuatro porciones en total 687,4 mg (2,09 mmoles) de HATU. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA, se agitó posteriormente durante 1 h a TA y entonces se añadió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó previamente en primer lugar mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1 a 3:1). Después de RP-HPLC preparativa posterior (gradiente de acetonitrilo/agua) se obtuvieron 378 mg (46,2 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 15 CL-EM (Procedimiento 2): t_R = 2,73 min; m/z = 588 (M+H)⁺.
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,94 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,65-1,28 (m, 11H), 1,35 (s, 9H), 1,22-1,15 (m, 1H), 0,95 (m, 2H), 0,94-0,86 (m, 1H), 0,56 (m, 2H).
[α]_D²⁰ = +5,4°, c = 0,525, cloroformo.

Ejemplo 70A

Éster *terc*-butílico del ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]acetil]amino]-2,2-dimetilhexanoico

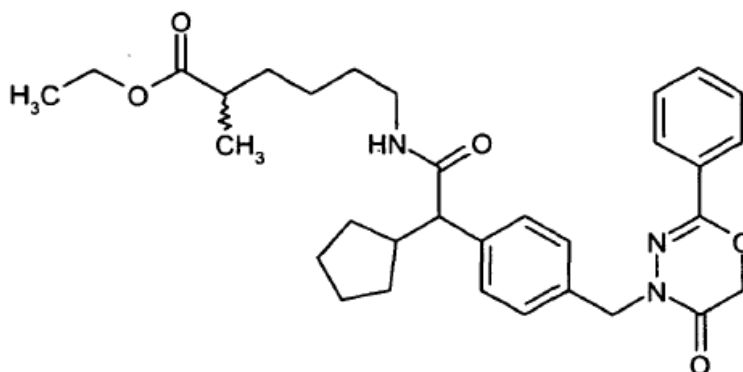


- 25 A una solución de 328,1 mg (0,836 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético y 270 mg (aproximadamente 1,25 mmoles, material bruto) de éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-2,2-dimetilhexanoico en 3 ml de DMF se añadieron a TA 160 μ l (0,919 mmoles) de DIEA. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, antes de agregarse en cuatro Porciones en total 413,2 mg (1,09 mmoles) de HATU. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA, se agitó posteriormente 16 h a TA y entonces se añadió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) del residuo se obtuvieron 179,8 mg (36,5 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 30 CL-EM (Procedimiento 3): t_R = 1,68 min; m/z = 590 (M+H)⁺.
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7,94 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,11 (d, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,60-1,07

(m, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,22-1,15 (m, 1H), 0,98 (s, 6H), 0,92-0,85 (m, 1H).
 $[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ$, $c = 0,570$, cloroformo.

Ejemplo 71A

5 Éster etílico del ácido 6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino]-2-metilhexanoico (*mezcla de diastereómeros*)

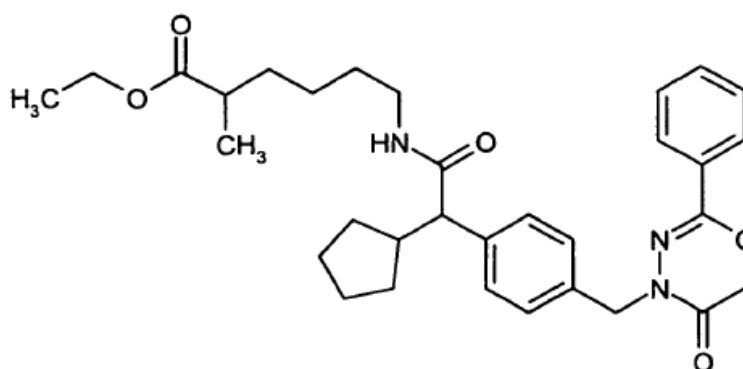


10 A una solución de 148 mg (0,377 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético y 98 mg (aproximadamente 0,66 mmoles, material bruto) de éster etílico del ácido 6-amino-2-metilhexanoico en 1,0 ml de DMF se añadieron a TA 72 μ l (0,415 mmoles) de DIEA. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 $^\circ$ C, antes de agregarse en cuatro porciones en total 186,4 mg (0,49 mmoles) de HATU. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA, se agitó posteriormente durante 16 h a TA y entonces se añadió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) del residuo se obtuvieron 134,0 mg (64,9 % d. t.) del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros.

15 CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,51$ min; $m/z = 548$ (M+H) $^+$.
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,93$ (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,20 (q, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,62-1,39 (m, 5H), 1,36-1,25 (m, 4H), 1,20-1,12 (m, en el mismo t, junt. 5H), 0,99 (d, 3H), 0,93-0,85 (m, 1H).

20 Ejemplo 72A y Ejemplo 73A

Éster etílico del ácido 6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino]-2-metilhexanoico (*diastereómero 1 y 2*)



25 La mezcla de diastereómeros obtenida anteriormente (95 mg) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [Columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 3 ml; eluyente: 90 % de *tert*-butilmetil éter / 10 % de metanol; flujo: 25 ml/min; temperatura: TA; detección: 260 nm]:

Ejemplo 72A (*diastereómero 1*):

Rendimiento: 24 mg

CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,51$ min; $m/z = 548$ (M+H) $^+$.

30 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,82$ (d, 2H), 7,48-7,30 (m, 7H), 5,48 (t, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,94 (d, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, en el mismo t, junt. 5H), 1,10 (d, 3H), 0,99-0,84 (m,

2H).
 $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$, $c = 0,280$, cloroformo.

Ejemplo 73A (diastereómero 2):

Rendimiento: 23 mg

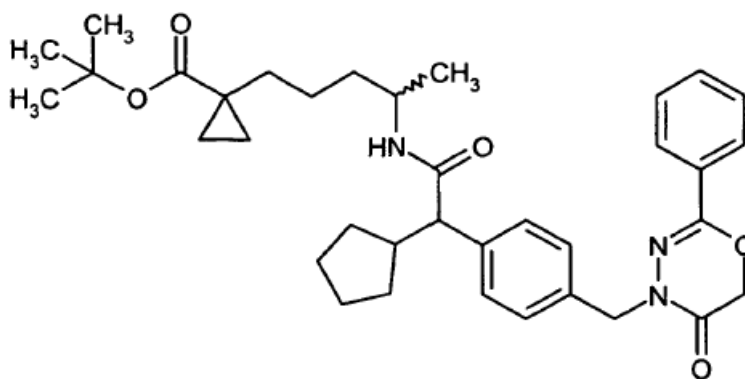
CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,51$ min; $m/z = 548$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,83$ (d, 2H), 7,47-7,30 (m, 7H), 5,48 (t, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 4H), 1,20-1,10 (m, en el mismo t, junt. 5H), 1,10 (d, 3H), 1,00-0,84 (m, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +13^\circ$, $c = 0,30$, cloroformo.

Ejemplo 74A

Éster *terc*-butilico del ácido 1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-acetil]amino}pentil)ciclopropanocarboxílico (mezcla de diastereómeros)

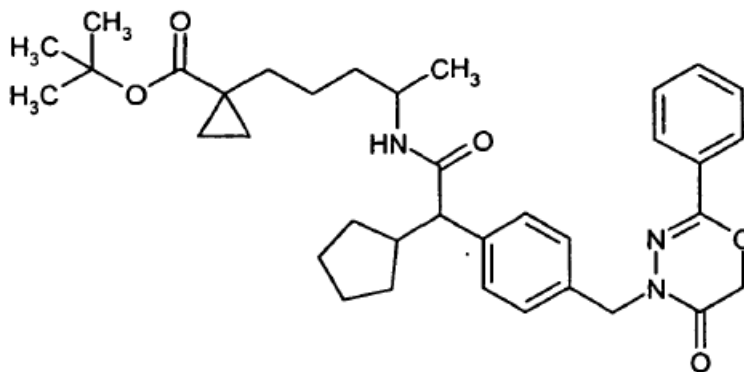


A una solución de 517,9 mg (1,32 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético y 450 mg (aproximadamente 1,98 mmoles, material bruto) de éster *terc*-butilico del ácido 1-(4-aminopentil)ciclopropanocarboxílico en 2,5 ml de DMF se añadieron a TA 253 μ l (1,45 mmoles) de DIEA. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, antes de agregarse en cuatro porciones en total 186,4 mg (0,49 mmoles) de HATU. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA, se agitó posteriormente durante 16 h a TA y entonces se añadió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) del producto bruto se obtuvieron 540,0 mg (68,0 % d. t.) del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,79$ min, $m/z = 602$ (M+H)⁺ y $t_R = 2,83$ min, $m/z = 602$ (M+H)⁺.

Ejemplo 75A y Ejemplo 76A

Éster *terc*-butilico del ácido 1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-acetil]amino}pentil)ciclopropanocarboxílico (diastereómero 1 y 2)



La mezcla de diastereómeros obtenida anteriormente (536 mg) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [Columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 2 ml; eluyente: 90 % de *terc*-butil-

metil éter / 10 % de metanol; flujo: 20 ml/min; temperatura: TA; detección: 260 nm]:

Ejemplo 75A (diastereómero 1):

Rendimiento: 253 mg

CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,87$ min; $m/z = 602$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,80$ -7,75 (m, 3H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,55-1,28 (m, en el mismo s, junt. 19H), 1,27-1,17 (m, 1H), 0,98 (s, 2H), 0,97-0,85 (m, 1H), 0,88 (d, 3H), 0,62 (d, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +3,3^\circ$, $c = 0,550$, cloroformo.

Ejemplo 76A (diastereómero 2):

10 Rendimiento: 273 mg

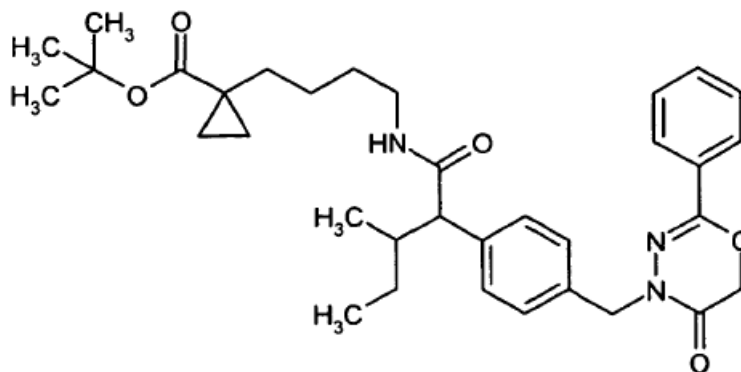
CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,82$ min; $m/z = 602$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,80$ -7,72 (m, 3H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,56-1,10 (m, en el mismo s, junt. 20H), 1,01 (d, 3H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,82 (d, 2H), 0,39 (dq, 2H).

15 $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$, $c = 0,555$, cloroformo.

Ejemplo 77A

Éster *terc*-butílico del ácido (-)-1-(4-[[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil]amino}butil)ciclopropanocarboxílico



20 A una solución de 210 mg (0,552 mmoles) de ácido (+)-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico (Isómero 2) y 177 mg (0,828 mmoles) de éster *terc*-butílico del ácido 1-(4-aminobutil)ciclopropanocarboxílico en 2,0 ml de DMF se añadieron a TA 106 μ l (0,607 mmoles) de DIEA. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C, antes de agregarse en cuatro porciones en total 273 mg (0,718 mmoles) de HATU.

25 La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA, se agitó posteriormente durante 16 h a TA y entonces se añadió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Después de purificación por RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua) del residuo se obtuvieron 264,0 mg (83,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

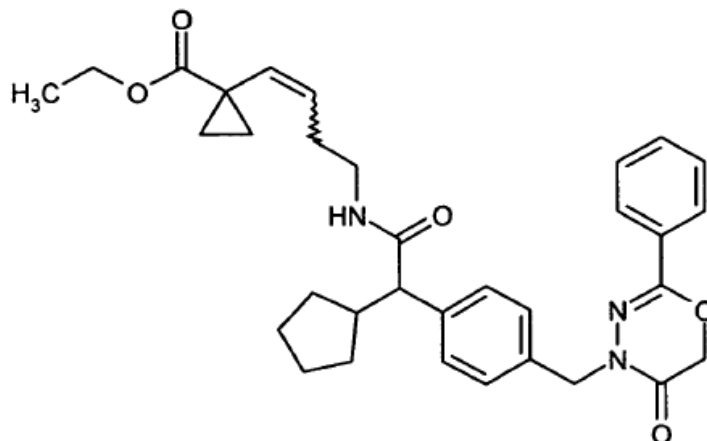
CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,75$ min; $m/z = 576$ (M+H)⁺.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,94$ (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,49 (q, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,27 (q, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,39-1,23 (m, 15H), 1,08 (m, 1H), 0,90 (s, 2H), 0,86 (t, 3H), 0,53 (m, 5H).

$[\alpha]_D^{20} = -1,4^\circ$, $c = 0,5$, cloroformo.

Ejemplo 78A

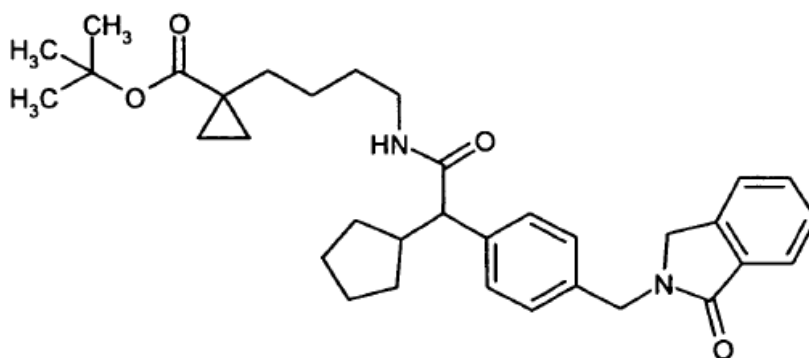
Éster etílico del ácido 1-[(1*E/Z*)-4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



- 5 200 mg (0,51 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acético se dispusieron previamente en 0,5 ml de DMF y 0,31 ml (3,82 mmoles) de piridina, se mezclaron con 213,2 mg (0,561 mmoles) de tetrafluoroborato de 1-[dis-(dimetilamino)metilen]-5-cloro-3-oxi-1*H*-benzotriazol-1-io así como 93,4 mg (0,51 mmoles) de éster etílico del ácido 1-[(1*E/Z*)-4-aminobut-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con poco acetonitrilo y se purificó directamente a través de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 123 mg (41,8 % d. t.) del compuesto objetivo como mezcla isomérica *E/Z* (aproximadamente 1:4).
 10 CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,51$ min; $m/z = 558$ (M+H)⁺.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,00$ (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,28 (q, 4H), 5,47 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,09 (d, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,64-1,36 (m, 4H), 1,34-1,07 (m, 7H), 0,89 (m, 1H), 0,80 (d, 2H).

Ejemplo 79A

Éster *terc*-butilico del ácido (+)-1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]fenil]acetil]-amino}butil)ciclopropanocarboxílico

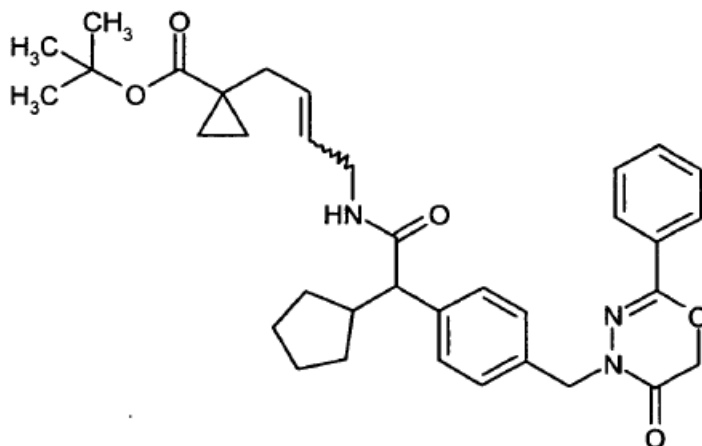


- 20 A una solución de 260 mg (0,744 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]fenil}etanoico y 120,7 mg (0,893 mmoles) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidratado en 2 ml de DMF se añadieron a 0 °C bajo argón 390 μ l (2,232 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 206,3 mg (0,967 mmoles) de éster *terc*-butilico del ácido 1-(4-aminobutil)ciclopropanocarboxílico y entonces se añadieron en porciones en total 339,5 mg (0,893 mmoles) de HATU. Se agitó en primer lugar durante 1 h a 0 °C y a continuación durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en el evaporador rotatorio. El residuo se mezcló con poco acetonitrilo y se purificó a través de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 325 mg (80,3 % d. t.) del compuesto objetivo.
 25 CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,51$ min; $m/z = 545$ (M+H)⁺.
 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 7,93$ (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (q, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,09 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,62-1,24 (m, 21 H), 1,18 (m, 1H),

0,90 (q, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,57 (q, 2H).
 $[\alpha]_D^{20} = +20,7^\circ$, $c = 0,345$, cloroformo.

Ejemplo 80A

5 Éster *terc*-butílico del ácido *cis/trans*-1-[4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino} but-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico

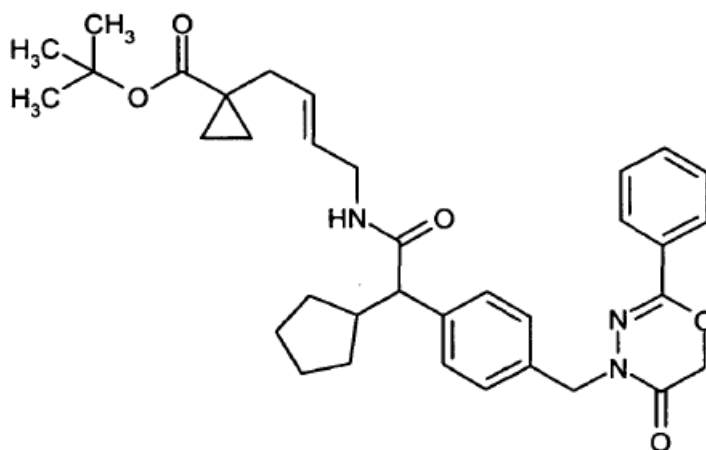


10 A una solución de 107,2 mg (0,273 mmoles) de ácido (+)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}etanoico y 44,3 mg (0,328 mmoles) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidratado en 1,5 ml de DMF se añadieron a 0 °C bajo argón 143 μ l (0,819 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina, 75,0 mg (aproximadamente 0,35 mmoles, material bruto) de éster *terc*-butílico del ácido *cis/trans*-1-[(2*E/Z*)-4-aminobut-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico y se añadió entonces en porciones en total 124,9 mg (0,328 mmoles) de HATU. Se agitó en primer lugar durante 1 h a 0 °C y a continuación durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se vertió entonces sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se mezcló con poco acetonitrilo y se purificó a través de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 121 mg (75,5 % d. t.) del compuesto objetivo (isómero trans en claro exceso).

15 CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,63$ min; $m/z = 530$ ($M-C_4H_8+H$)⁺.

Ejemplo 81A

20 Éster *terc*-butílico del ácido *trans*-1-[(2*E*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}but-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



La mezcla de isómeros *cis/trans* obtenida anteriormente (120 mg) se separó mediante HPLC preparativa [Columna: Kromasil 100 C 18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 2 ml; eluyente: 70 % de acetonitrilo / 30 % de ácido fórmico acuoso (0,2 %); flujo: 25 ml/min; temperatura: 35 °C; detección: 210 nm]:

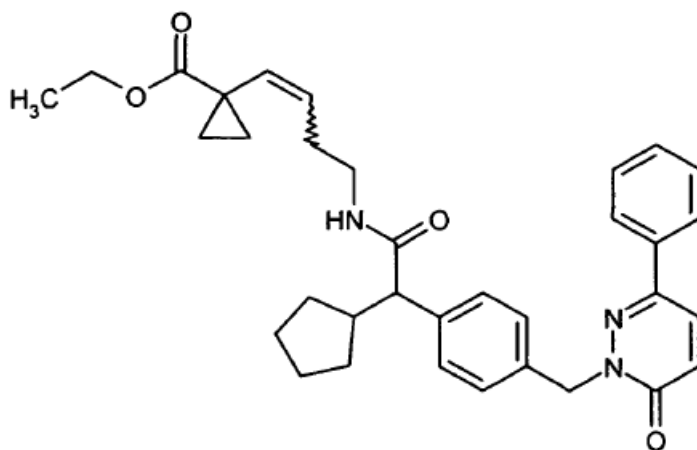
25 Rendimiento: 67 mg

CL-EM (Procedimiento 5): $t_R = 1,43$ min; $m/z = 530$ ($M-C_4H_8+H$)⁺, 608 ($M+Na$)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,11 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53-7,42 (m, 4H), 7,34-7,26 (m, 4H), 5,50-5,41 (m, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,11 (d, 2H), 1,87-1,37 (m, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,34-1,15 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 0,93-0,85 (m, 1H), 0,60 (m, 2H).

5 Ejemplo 82A

Éster etílico del ácido *cis/trans*-1-[4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il]metil]fenil}acetil]-amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico

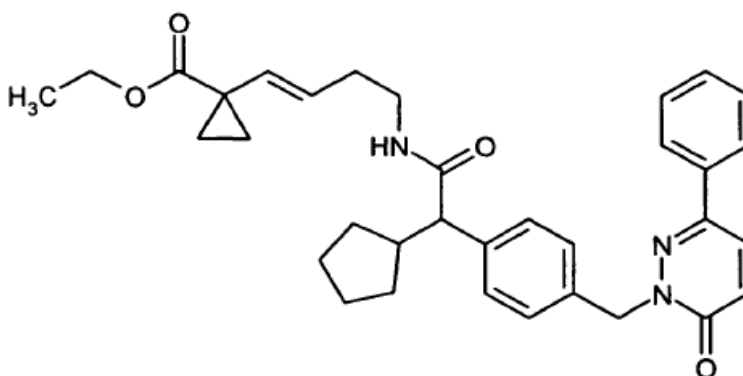


200 mg (0,515 mmoles) de ácido (+)-(2*S*)-ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il]metil]-fenil}etanoico se disolvieron en 1,2 ml de DMF, se enfrió hasta 0 °C y se mezcló sucesivamente con 83,5 mg (0,618 mmoles) de HOBt, 0,27 ml (1,55 mmoles) de DIEA, 113,2 mg (aproximadamente 0,618 mmoles, material bruto) de éster etílico del ácido 1-[(1*E/Z*)-4-aminobut-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico así como en porciones con en total 234,9 mg (0,618 mmoles) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y a continuación se calentó lentamente hasta TA. La mezcla de reacción entonces se añadió sobre agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 160 mg (56. 1 % d. t.) del compuesto objetivo como mezcla de isómeros *cis/trans*.

CL-EM (Procedimiento 2): t_R = 2,41 min, m/z = 554 ($M+H$) $^+$ y t_R = 2,45 min, m/z = 554 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 83A

20 Éster etílico del ácido *trans*-1-[(1*E*)-4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-(6*H*)-il]metil]fenil}acetil]-amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



La mezcla de isómeros *cis/trans* obtenida anteriormente se separó mediante HPLC preparativa [Columna: Kromasil 100 C 18, 5 μm , 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,5 ml; eluyente: 75 % de acetonitrilo / 25 % de agua; flujo: 25 ml/min; temperatura: 34,5 °C; detección: 210 nm]. Partiendo de 160 mg de mezcla se obtuvieron 11 mg del isómero *trans* y 95 mg del isómero *cis* (véase el Ejemplo 84A).

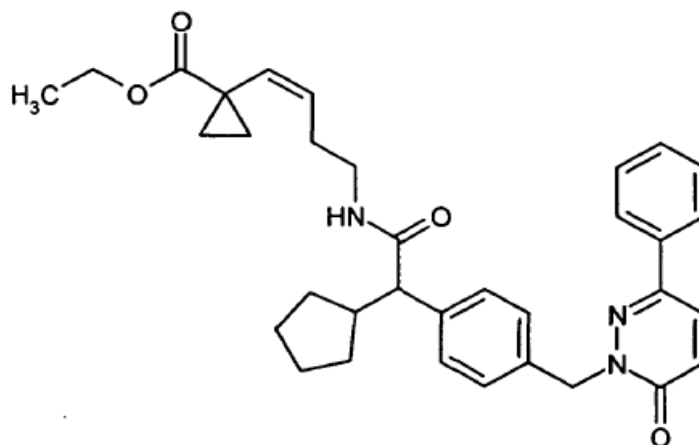
CL-EM (Procedimiento 3): t_R = 1,46 min; m/z = 554 ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,78 (d, 2H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,22 (dt, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,13 (m, 2H),

1,92 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 5H), 1,35 (s, 2H), 1,24 (t, 3H), 1,24-1,18 (m, 2H), 0,99-0,87 (m, 3H).

Ejemplo 84A

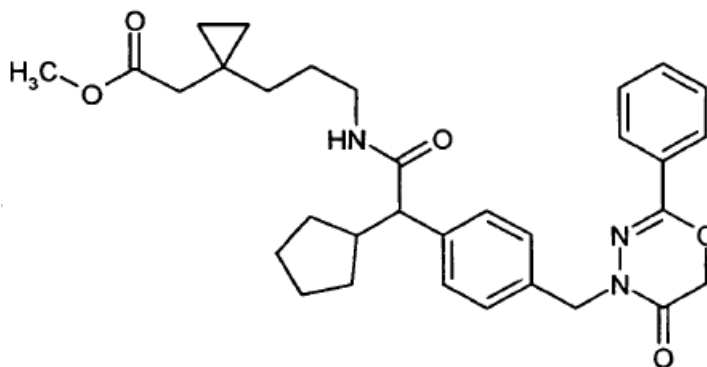
Éster etílico del ácido (-)-*cis*-1-[(1*Z*)-4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil]fenil}acetil]-amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



5 CL-EM (Procedimiento 5): $t_R = 1,31$ min; $m/z = 554$ ($M+H$)⁺.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 8,08$ (d, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 5,49-5,43 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,99 (q, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,52-1,11 (m, 8H), 1,10 (t, 3H), 0,91-0,82 (m, 1H), 0,79 (m, 2H).
 10 $[\alpha]_D^{20} = -21,1^\circ$, $c = 0,520$, cloroformo.

Ejemplo 85A

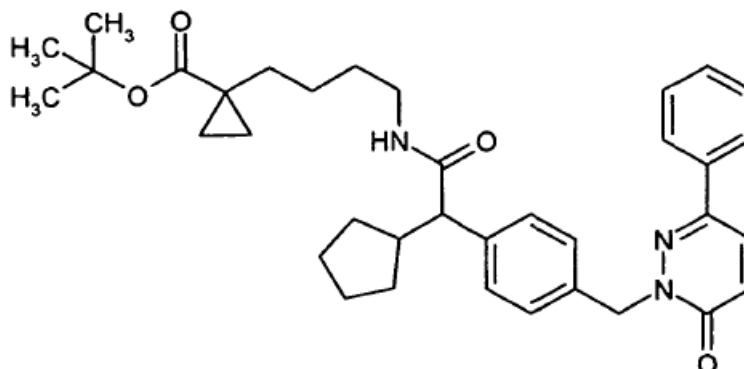
(1-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}acetil)amino]propil}ciclopropil)acetato de metilo



15 Una solución de 591 mg (1,51 mmoles) de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (enantiómero 2), 376 mg (1,81 mmoles) de clorhidrato de [1-(3-aminopropil)ciclopropil]acetato de metilo, 859 mg (2,26 mmoles) de HATU y 1 ml de *N,N*-diisopropiletilamina en 10 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción se vertió la mezcla madre sobre agua helada, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con *tert*-butil-metil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad. El
 20 producto bruto obtenido se purificó a través de RP-HPLC preparativa. Se obtuvieron 233 mg (0,43 mmoles, 28,5 % d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.
 CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,41$ min; $m/z = 546$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 86A

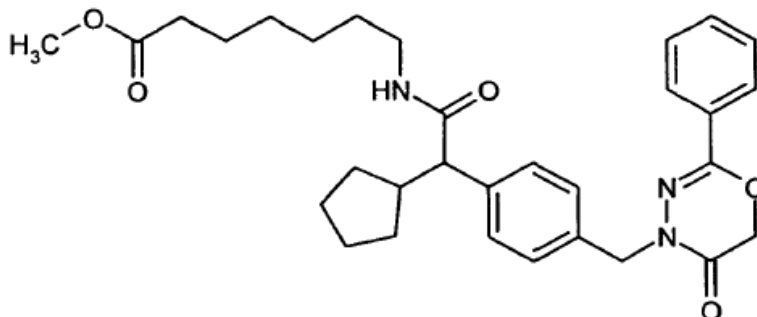
1-{4-[(Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)-metil]fenil}acetil)amino]butil}ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo



- Una solución de 113 mg (0,29 mmoles) de ácido ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)-metil]fenil}acético (enantiómero 1), 75 mg (0,35 mmoles) de 1-(4-aminobutil)ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo, 167 mg (0,44 mmoles) de HATU y 0,15 ml (0,88 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 3,5 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción se vertió la mezcla madre sobre agua helada, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con *terc*-butil-metil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 197 mg del compuesto del título bruto, que se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción. CL-EM (Procedimiento 5): $t_R = 1,42$ min; $m/z = 584$ ($M+H$)⁺, 528 ($M-C_4H_8+H$)⁺.

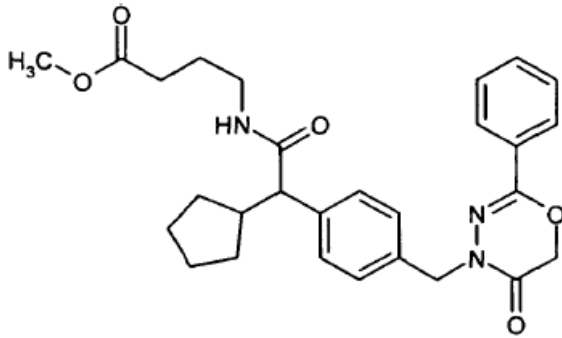
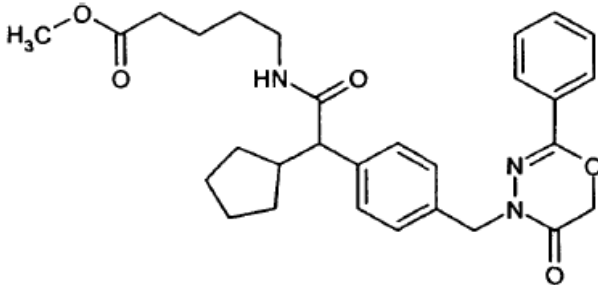
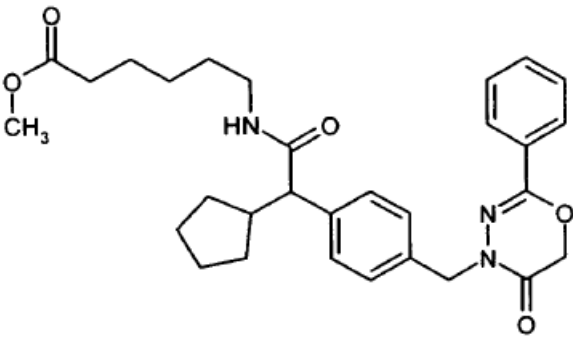
Ejemplo 87A

7-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}-acetil)amino]heptanoato de metilo

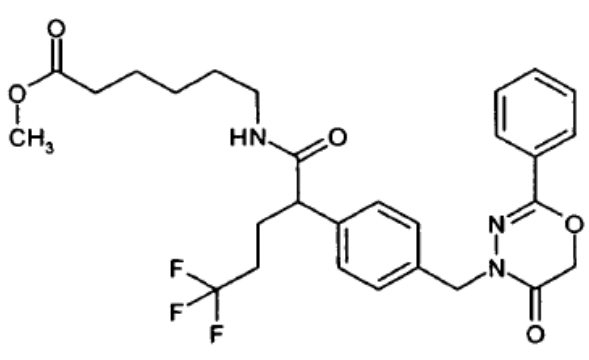
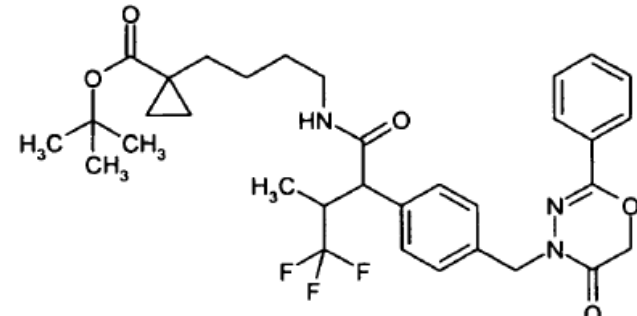


- Una solución de 72 mg (0,18 mmoles) de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acético (enantiómero 2), 30 mg (0,15 mmoles) de clorhidrato de 7-aminoheptanoato de metilo, 87 mg (0,23 mmoles) de HATU y 0,8 ml de piridina en 3,2 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción se vertió la mezcla madre sobre agua helada, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con *terc*-butil-metil éter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, y después de la filtración se eliminó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó a través de RP-HPLC preparativa. Se obtuvieron 13 mg (0,02 mmoles, 13 % d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro. CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,79$ min; $m/z = 534$ ($M+H$)⁺.

De manera análoga al Ejemplo 85A se obtuvieron los compuestos expuestos en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
88A	4-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]butanoato de metilo  (a partir de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (<i>enantiómero 2</i>) y clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo)	CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,62$ min; $m/z = 492$ (M+H) ⁺ .
89A	5-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]pentanoato de metilo  (a partir de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (<i>enantiómero 2</i>) y clorhidrato de 5-aminopentanoato de metilo)	CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,62$ min; $m/z = 506$ (M+H) ⁺ .
90A	6-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]hexanoato de metilo  (a partir de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (<i>enantiómero 2</i>) y clorhidrato de 6-aminohexanoato de metilo)	CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,70$ min; $m/z = 520$ (M+H) ⁺ .

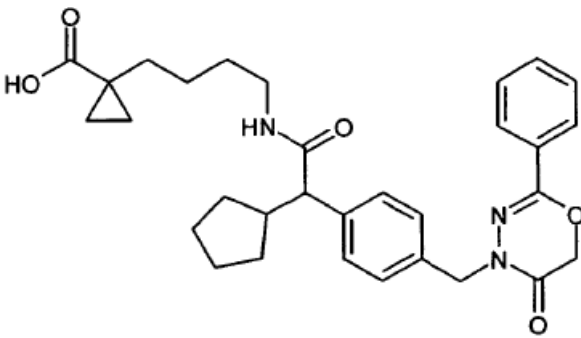
(continuación)

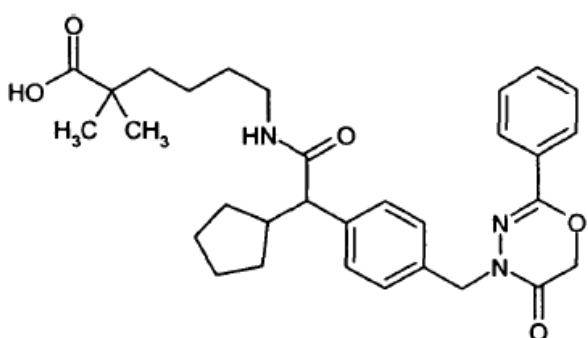
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
91 ^a	6-[(5,5,5-Trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]hexanoato de metilo  (a partir de ácido 5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico y clorhidrato de 6-aminohexanoato de metilo)	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,24$ min; $m/z = 548$ (M+H) ⁺ .
92A	1-{4-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]butil}ciclopropanocarboxilato de <i>terc</i>-butilo  (a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico (<i>Isómero 3</i>) y 1-(4-aminobutil)ciclopropanocarboxilato de <i>terc</i>-butilo)	CL-EM (Procedimiento 5): $t_R = 1,39$ min; $m/z = 616$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,11 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,40-7,54 (3H, m), 7,33 (4H, s), 4,93 (2H, s), 4,88 (2H, s), 3,55 (1H, d), 3,17-3,29 (1H, m), 2,99-3,10 (1H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 1,30-1,39 (2H, m), 1,35 (9H, s), 1,21-1,30 (4H, m), 0,87-0,96 (2H, m), 0,71 (3H, d), 0,51-0,60 (2H, m).

Ejemplos de realización:Instrucciones generales 3: Escisión de ésteres *terc*-butílicos para dar los ácidos carboxílicos correspondientes

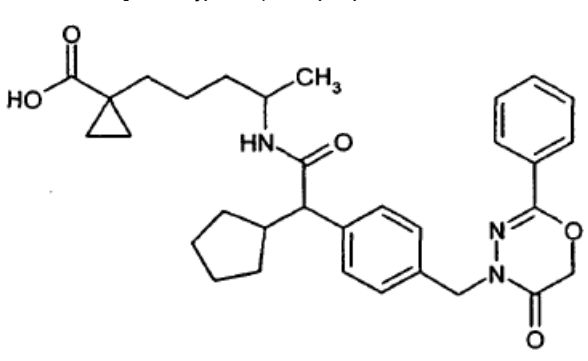
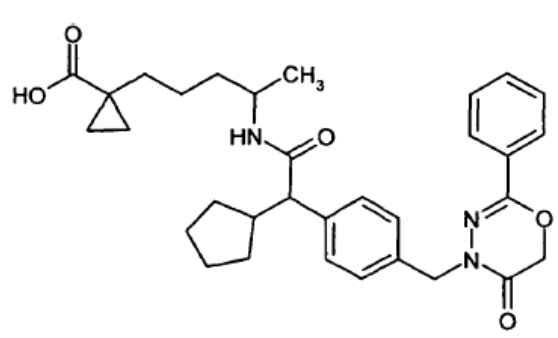
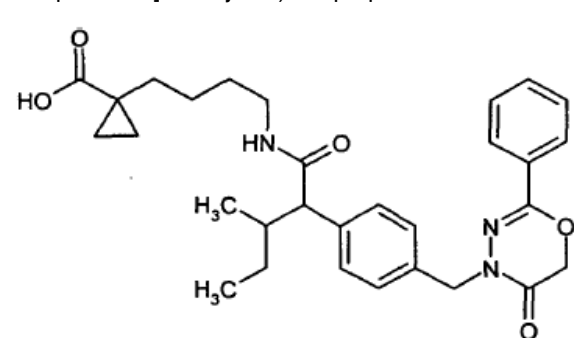
- 5 A una solución del éster *terc*-butílico en diclorometano (concentración de 0,1 a 1,0 moles/l; adicionalmente de manera opcional una gota de agua) se agrega a de 0 °C a TA gota a gota ácido trifluoroacético (TFA), hasta que se ha alcanzado una relación de diclorometano/TFA de aproximadamente 2:1 a 1:2. La mezcla de reacción se agita durante 1-18 h a TA (dado el caso se calienta la mezcla hasta 40 °C, hasta que se ha alcanzado la conversión completa) y se concentra entonces a vacío. El producto de reacción puede, en caso de que sea necesario,
- 10 purificarse mediante cristalización en mezclas de agua/acetonitrilo o mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

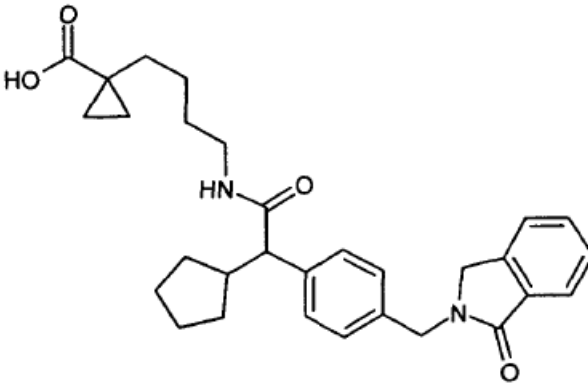
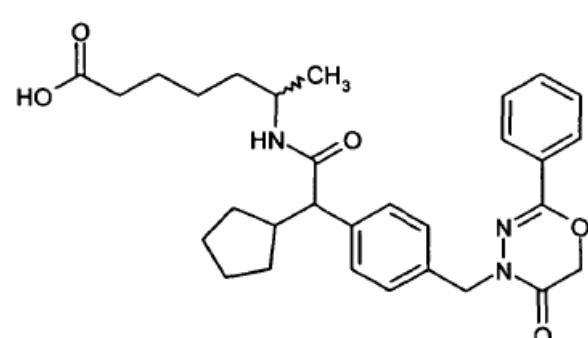
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 3:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Material de partida	Datos analíticos
1	Ácido (+)-1-(4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil]amino}butil)ciclopropanocarboxílico  a partir de éster <i>terc</i>-butílico del ácido (+)-1-(4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil]amino}butil)ciclopropanocarboxílico	CL-EM (Procedimiento 2): t_R = 2,15 min; m/z = 532 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 11,98 (s, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,76-1,26 (m, 12H), 1,24-1,15 (m, 1H), 0,98 (d, 2H), 0,95-0,85 (m, 1H), 0,60 (d, 2H). $[\alpha]_D^{20}$ = +11,5°, c = 0,500, cloroformo.

Ejemplo	Nombre / Estructura / Material de partida	Datos analíticos
2	Ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino]-2,2-dimetilhexanoico  a partir de éster <i>terc</i>-butílico del ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino]-2,2-dimetilhexanoico	CL-EM (Procedimiento 3): t_R = 1,37 min; m/z = 534 ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 12,00 (s. a., 1H), 7,95 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,11 (d, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1 H), 2,51-2,45 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,63-1,24 (m, 10H), 1,23-1,09 (m, 4H), 1,01 (s, 6H), 0,95-0,80 (m, 2H). $[\alpha]_D^{20}$ = +15,2°, c = 0,520, cloroformo.

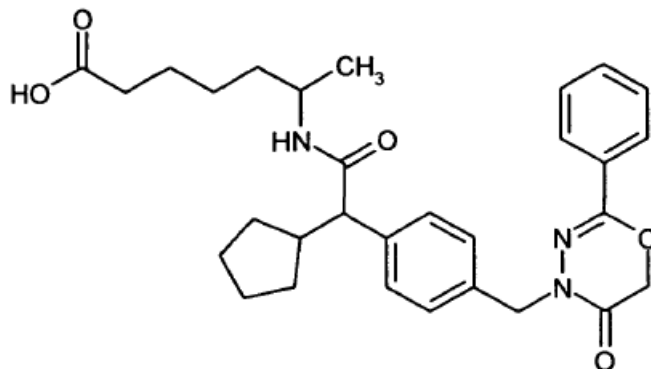
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Material de partida	Datos analíticos
3	Ácido 1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}pentil)ciclopropanocarboxílico  a partir de éster terc-butílico de ácido (+)-1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}pentil)ciclopropanocarboxílico (<i>diastereómero 1</i>)	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,22$ min; $m/z = 546$ ($M+H$)⁺. ¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,99$ (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,66-1,28 (m, 11H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,94-0,85 (m, 1H), 0,89 (d, 3H), 0,64 (m, 2H).
4	Ácido (+)-1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}pentil)ciclopropanocarboxílico  a partir de éster terc-butílico del ácido (+)-1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}pentil)ciclopropanocarboxílico (<i>diastereómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,25$ min; $m/z = 546$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,92$ (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,09 (d, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,62-1,10 (m, 12H), 0,99 (d, 3H), 0,94-0,85 (m, 1H), 0,87 (s, 2H), 0,59 (dq, 2H). $[\alpha]_D^{20} = +22,1^\circ$, $c = 0,490$, cloroformo.
5	Ácido (+)-1-(4-{[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil]amino}butil)ciclopropanocarboxílico  a partir de éster terc-butílico del ácido (+)-1-(4-{[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil]amino}butil)ciclopropanocarboxílico	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,15$ min; $m/z = 520$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,96$ (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,28 (t, 4H), 4,90 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 1,09 (m, 1H), 0,97 (m, 2H), 0,87 (t, 3H), 0,56 (m, 5H). $[\alpha]_D^{20} = +5,5^\circ$, $c = 0,495$, cloroformo.

Ejemplo	Nombre / Estructura / Material de partida	Datos analíticos
6	(+)-1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)metil]fenil]acetil]amino}butil)-ciclopropanocarboxílico ácido  a partir de éster terc-butílico del ácido (+)-1-(4-{[2-ciclopentil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)metil]fenil]acetil]amino}butil)ciclopropanocarboxílico	CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,21$ min; $m/z = 489$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,97$ (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,09 (d, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,62-1,24 (m, 10H), 1,17 (m, 2H), 0,96 (d, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,59 (d, 2H).
7	Ácido 6-[[[(2<i>S</i>)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-acetil]amino}heptanoico (<i>mezcla de diastereómeros</i>)  a partir de éster terc-butílico del ácido 6-[[[(2<i>S</i>)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-acetil]amino}heptanoico (<i>mezcla de diastereómeros</i>)	CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,30$ min, $m/z = 520$ ($M+H$)⁺ y $t_R = 1,31$ min, $m/z = 520$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 8 y Ejemplo 9

Ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}acetil]amino]heptanoico (*diastereómero 1 y 2*)



- 5 La mezcla de *diastereómeros* obtenida en el Ejemplo 7 (50 mg) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [Columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,6 ml; eluyente: 70 % de *iso*-hexano / 30 % de etanol; flujo: 20 ml/min; temperatura: TA; detección: 230 nm]:

Ejemplo 8 (*diastereómero 1*):

Rendimiento: 21,8 mg

- 10 CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,32$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,91$ (s. a., 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,00 (t, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,65-1,25 (m, 10H), 1,05-0,98 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,93-0,82 (m, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +13,0^\circ$, c = 0,250, cloroformo.

- 15 **Ejemplo 9 (*diastereómero 2*):**

Rendimiento: 22,7 mg

CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,53$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

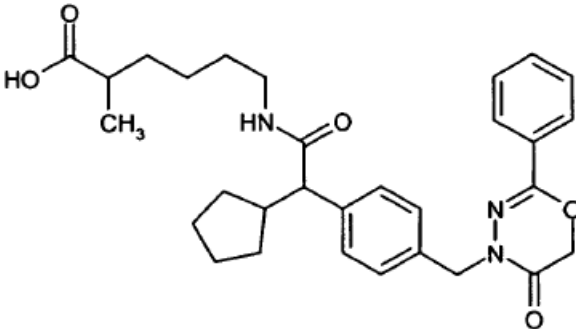
- 20 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,83$ (d, 2H), 7,48-7,29 (m, 7H), 5,22 (d. a., 1H), 4,93 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,92 (m, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,50-1,37 (m, 4H), 1,33-1,20 (m, 4H), 1,00 (d, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H).

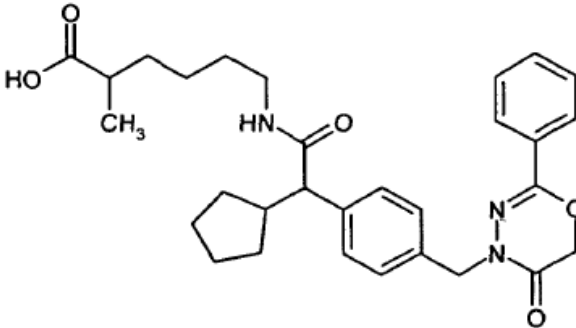
$[\alpha]_D^{20} = +5,0^\circ$, c = 0,265, cloroformo.

Instrucciones generales 4: Hidrólisis de ésteres metílico o etílicos para dar los ácidos carboxílicos correspondientes

- 25 A una solución del éster metílico o etílico en THF, THF/metanol o THF/etanol (concentración aproximadamente de 0,05 a 0,5 moles/l) se añaden a de 0 °C a TA de 1,5 a 5 eq. de hidróxido de litio. La mezcla se agita durante un periodo de tiempo de 0,5-18 h (a este respecto, calentamiento hasta TA) y entonces se neutraliza con ácido clorhídrico 1 N o se acidifica ligeramente. A este respecto, si se produce la precipitación de un sólido, el producto puede aislarse mediante filtración, lavado con agua y secado a alto vacío. Como alternativa se aísla el compuesto objetivo directamente a partir del producto bruto o después de tratamiento extractivo con diclorometano o acetato de etilo mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de agua/acetonitrilo).

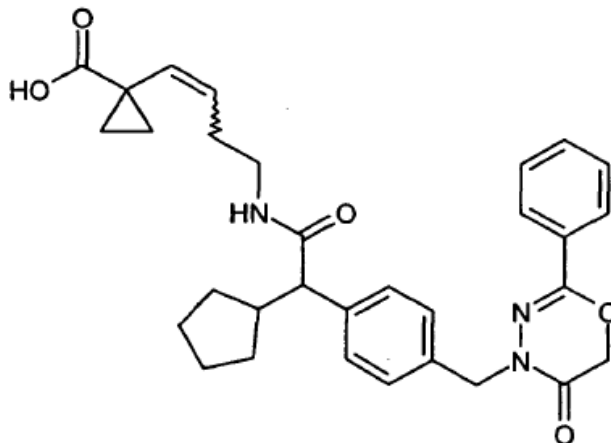
- 30 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 4:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Material de partida	Datos analíticos
10	Ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}-2-metilhexanoico (<i>diastereómero 1</i>)  a partir de éster etílico del ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}-2-metilhexanoico (<i>diastereómero 1</i>)	CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,51$ min; $m/z = 520$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 12,00 (s. a., 1H), 7,95 (t, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,11 (d, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,62-1,15 (m, 12H), 0,99 (d, 3H), 0,95-0,84 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$, $c = 0,405$, cloroformo.

Ejemplo	Nombre / Estructura / Material de partida	Datos analíticos
11	Ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}-2-metilhexanoico (<i>diastereómero 2</i>)  a partir de éster etílico del ácido (+)-6-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}-2-metilhexanoico (<i>diastereómero 2</i>)	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,12$ min; $m/z = 520$ ($M+H$)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,85$ (d, 2H), 7,48-7,23 (m, 7H), 5,50 (s. a., 1H), 4,94 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,99 (d, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,68-1,31 (m, 8H), 1,30-1,05 (m, 6H), 1,04-0,93 (m, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +20^\circ$, $c = 0,255$, cloroformo.

Ejemplo 12

Ácido *cis/trans*-1-[(4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico

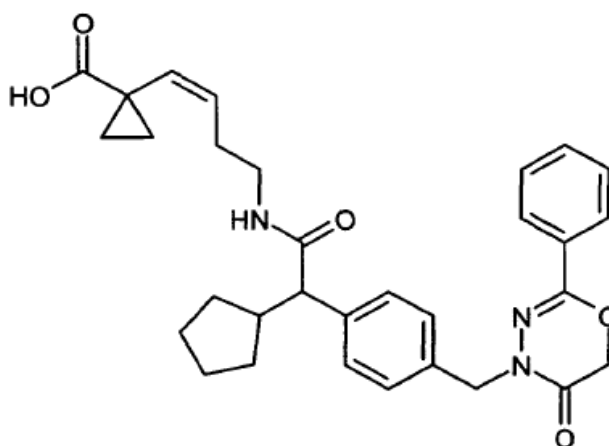


- 5 A una solución de 120 mg (0,215 mmoles) de éster etílico del ácido *cis/trans*-1-[4-[[(+)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro- 4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico en 0,23 ml de THF y 0,56 ml de etanol se añadieron 86 mg (2,15 mmoles) de hidróxido de sodio. La suspensión se agitó durante 20 min a TA y entonces se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se aislaron 112 mg del compuesto objetivo como mezcla de isómeros *cis/trans*.

La mezcla *cis/trans* obtenida se separó a continuación mediante HPLC preparativa [Columna: Kromasil 100 C 18, 5 µm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,7 ml; eluyente: 40 % de ácido trifluoroacético al 0,2 % / 60 % de acetonitrilo; flujo: 25 ml/min; temperatura: 40 °C; detección: 210 nm]. Partiendo de 112 mg de mezcla de estereoisómeros se obtuvieron 66 mg del isómero *cis* (véase el Ejemplo 13) y 11 mg del isómero *trans* (véase el Ejemplo 14).

Ejemplo 13

Ácido *cis*-1-[(1*Z*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico

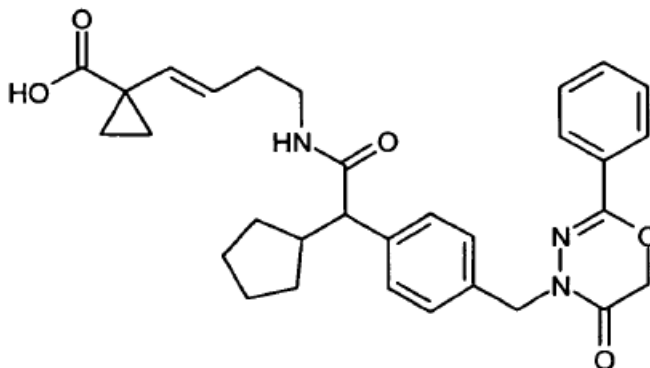


CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,52$ min; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,98 (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,28 (q, 4H), 5,50 (d, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,62-1,34 (m, 4H), 1,28 (m, 1H), 1,22 (q, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,77 (q, 2H).

Ejemplo 14

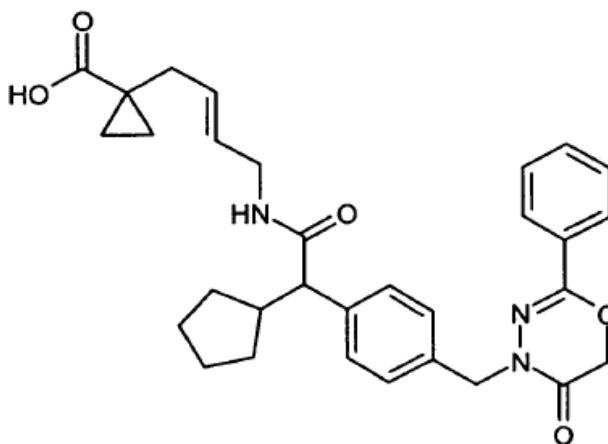
Ácido *trans*-1-[(1*E*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



- 5 CL-EM (Procedimiento 4): $t_R = 2,50$ min; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,91$ (t, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,28 (q, 4H), 5,99 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,03 (q, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,62-1,26 (m, 5H), 1,20 (d, 2H), 1,18 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 0,85 (q, 2H).

Ejemplo 15

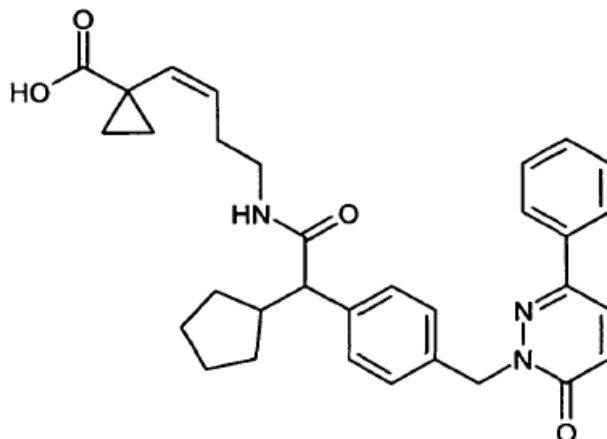
- 10 Ácido (-)-*trans*-1-[(2*E*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}but-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



- 15 A una solución de 61 mg (0,104 mmoles) de éster *terc*-butilico del ácido (-)-*trans*-1-[(2*E*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}but-2-en-1-il]ciclopropanocarboxílico en 0,1 ml de diclorometano se añadieron gota a gota a TA 0,12 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se agregaron 0,12 ml más de ácido trifluoroacético. Después de 2 h más a TA se concentró la mezcla de reacción a vacío y el residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 42 mg (76,2 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 20 CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,33$ min; $m/z = 530$ ($M+H$)⁺.
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,08$ (s. a., 1H), 8,09 (t, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 4H), 5,53-5,45 (m, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,12 (d, 2H), 1,77-1,15 (m, 7H), 0,98 (m, 2H), 0,96-0,86 (m, 1H), 0,62 (m, 2H).
[α]_D²⁰ = -1,1 °, c = 0,53, cloroformo.

Ejemplo 16

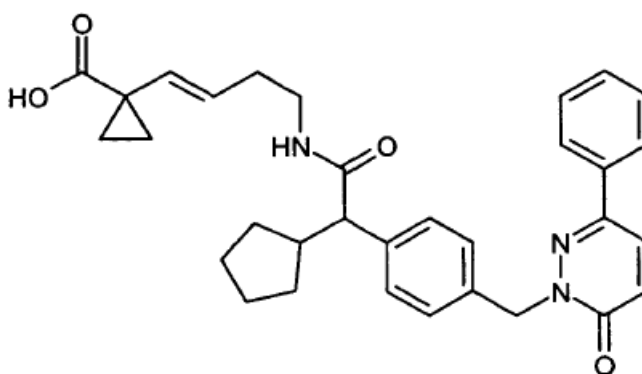
Ácido (-)-*cis*-1-[(1*Z*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil]fenil}-acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



- 5 90 mg (0,163 mmoles) de éster etílico del ácido *cis*-1-[(1*Z*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)-metil]fenil}acetil] amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico se disolvieron en una mezcla de 100 μ l de agua, 100 μ l de THF y 100 μ l de metanol y se mezclaron a 0 °C con 17,1 mg (0,406 mmoles) de hidróxido de litio. La mezcla se calentó hasta TA. Dado que no pudo detectarse reacción alguna, se mezcló la mezcla de reacción con un mayor exceso de hidróxido de sodio y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se añadió entonces sobre
- 10 agua helada y se acidificó débilmente con ácido clorhídrico 1 N. El sólido precipitado se aspiró, se lavó varias veces con agua y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 78 mg (91,3 % d. t.) del compuesto objetivo.
- CL-EM (Procedimiento 5): t_R = 1,13 min; m/z = 526 ($M+H$)⁺.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,09 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 3H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,43-5,35 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,74-1,23 (m, 6H), 1,21 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 1H), 0,91-0,84 (m, 1H), 0,78 (m, 2H).
- 15 $[\alpha]_D^{20}$ = -22,9°, c = 0,520, cloroformo.

Ejemplo 17

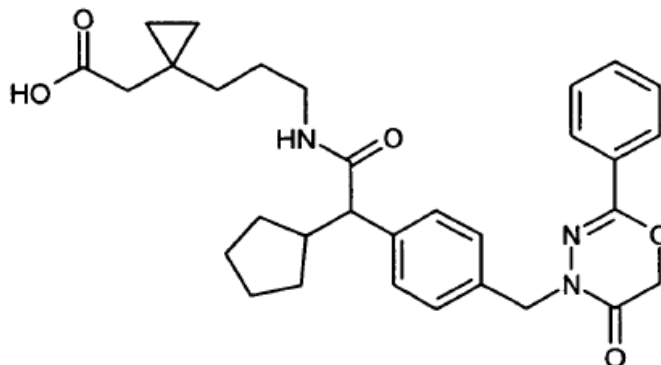
Ácido (-)-*trans*-1-[(1*E*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil]fenil}-acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico



- 20 11,0 mg (0,020 mmoles) de éster etílico del ácido *trans*-1-[(1*E*)-4-[[2-ciclopentil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)-metil]fenil} acetil]amino}but-1-en-1-il]ciclopropanocarboxílico se disolvieron en una mezcla de 50 μ l de agua, 50 μ l de THF y 50 μ l de metanol y se mezclaron con 8 mg (0,2 mmoles) de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA, antes de diluirse con agua y ajustarse con ácido clorhídrico 1 N a pH 2. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se llevó a aproximadamente 0,5 ml de 1,4-dioxano, se congeló a -78 °C y se liofilizó a alto vacío. Se obtuvieron 9,6 mg (91,9 % d. t.) del compuesto objetivo.
- 25 CL-EM (Procedimiento 5): t_R = 1,12 min; m/z = 526 ($M+H$)⁺.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 12,18 (s. a., 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95-7,88 (m, 3H), 7,53-7,44 (m, 3H), 7,34-7,27 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,18 (dt, 1H), 3,12-3,05 (m, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,54-2,46 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,75-1,24 (m, 8H), 1,24-1,16 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 3H).
- 30 $[\alpha]_D^{20}$ = -12,0°, c = 0,235, cloroformo.

Ejemplo 18

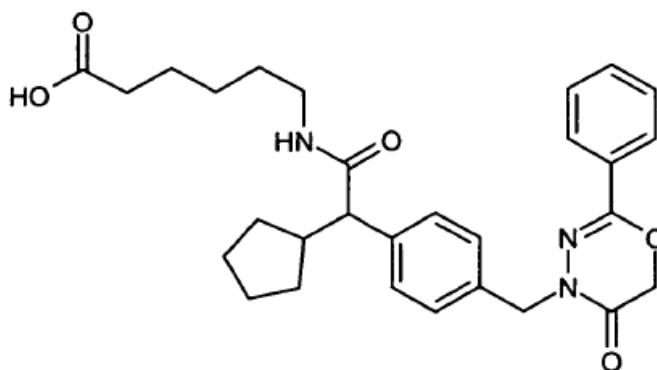
Ácido (1-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]propil}ciclopropil)acético



- 5 Una solución de 230 mg (0,42 mmoles) de (1-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-di-hidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]propil}acetato de metilo en 2,8 ml de THF y 1,4 ml de agua se mezcló con 71 mg (1,69 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante la noche a TA. Después de completarse la reacción se extrajo el THF a vacío, se diluyó la solución de reacción con agua y se ajustó a continuación con ácido clorhídrico 1 M a pH 2. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45 °C. Se obtuvieron 217 mg (0,41 mmoles, 97 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.
- 10 CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,14$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,20-11,80 (1H, s. a.), 7,92 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,53-7,42 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,90 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,09 (1H, d), 3,06-2,97 (1H, m), 2,88-2,77 (1H, m), 2,56-2,44 (1H, m), 2,07 (2H, s), 1,75-1,65 (1H, m), 1,64-1,25 (7H, m), 1,23-1,10 (3H, m), 0,94-0,82 (1H, m), 0,34-0,25 (2H, m), 0,20-0,11 (2H, m).

Ejemplo 19

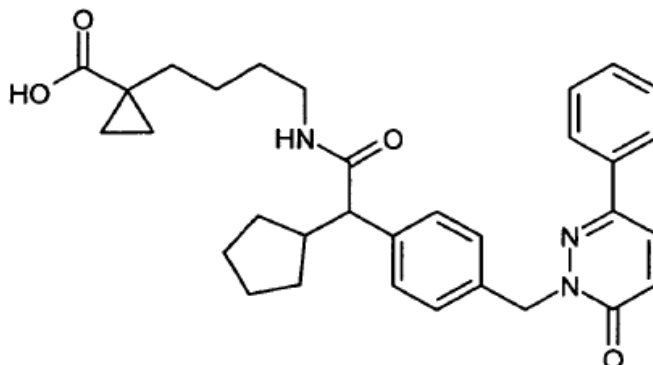
Ácido 6-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]hexanoico



- Una solución de 160 mg (0,31 mmoles) de 6-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]hexanoato de metilo en 4 ml de THF y 4 ml de agua se mezcló con 15 mg (0,62 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla madre se ajustó después con ácido clorhídrico 1 M a pH 4 y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentraron a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 120 mg (0,24 mmoles, 77 % d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.
- 20 CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,26$ min; $m/z = 506$ (M+H)⁺.
 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,96 (1H, s), 7,92 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,54-7,41 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,90 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,10 (1H, d), 3,07-2,99 (1H, m), 2,89-2,77 (1H, m), 2,52-2,41 (1H, m), 2,12 (2H, t), 1,76-1,65 (1H, m), 1,65-1,25 (9H, m), 1,25-1,10 (3H, m), 0,95-0,82 (1H, m).

Ejemplo 20

Ácido 1-{4-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil]fenil}acetil)amino]butil}-ciclopropanocarboxílico



A una solución de 197 mg (0,34 mmoles) de 1-{4-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6*H*)-il)metil]fenil}acetil)amino]butil}ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo en 10 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 0,52 ml (6,74 mmoles) de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante la noche a TA. A continuación se concentró la solución de reacción a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó a través de RP-HPLC preparativa. Se obtuvieron 99 mg (0,19 mmoles, 56 % d. t.) del compuesto del título.

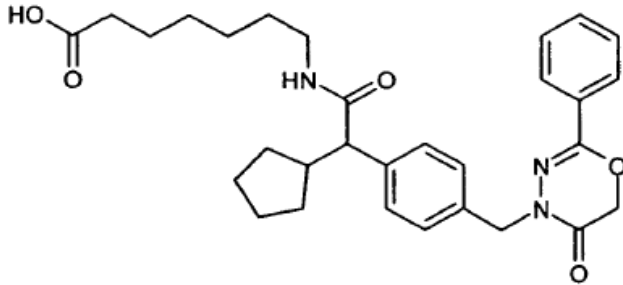
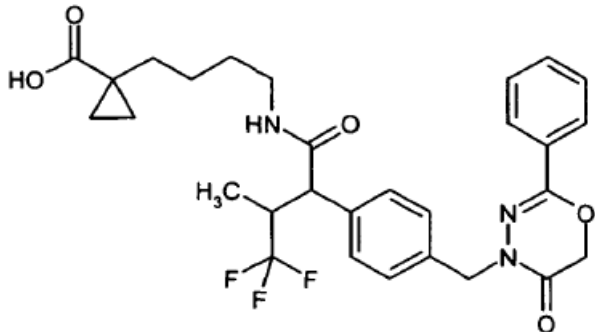
CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,31$ min; $m/z = 528$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 12,10-11,75 (1H, s. a.), 8,07 (1H, d), 7,95-7,85 (3H, m), 7,53-7,42 (3H, m), 7,28 (4H, q), 7,08 (1H, d), 5,29 (2H, s), 3,09 (1H, d), 3,07-2,97 (1H, m), 2,89-2,76 (1H, m), 2,52-2,39 (1H, m), 1,75-1,64 (1H, m), 1,64-1,24 (11H, m), 1,21-1,10 (1H, m), 0,99-0,93 (2H, m), 0,93-0,82 (1H, m), 0,62-0,50 (2H, m).

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

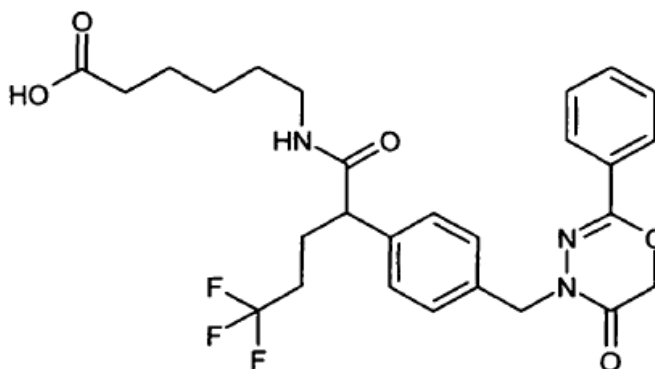
Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
21	Ácido 4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-butanoico (a partir de 4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]butanoato de metilo)	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 1,94$ min; $m/z = 478$ (M+H) ⁺ .
22	Ácido 5-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-pentanoico (a partir de 5-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]pentanoato de metilo)	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 1,98$ min; $m/z = 492$ (M+H)⁺. H-RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 11,97 (1H, s), 7,96 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,53-7,42 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,14-3,02 (2H, m), 2,88-2,77 (1H, m), 2,52-2,41 (1H, m), 2,16 (2H, t), 1,77-1,65 (1H, m), 1,65-1,25 (9H, m), 1,25-1,10 (1H, m), 0,95-0,82 (1H, m).

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
23	Ácido 7-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-heptanoico  (a partir de 7-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]heptanoato de metilo)	CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,10$ min; $m/z = 520$ (M+H) ⁺ .
24	Ácido 1-{4-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]butil}ciclopropanocarboxílico  (a partir de 1-{4-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4<i>H</i>-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]butil}ciclopropan-carboxilato de <i>terc</i>-butilo)	CL-EM (Procedimiento 3): $t_R = 1,31$ min; $m/z = 560$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,97 (1H, s. a.), 8,09 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,41-7,54 (3H, m), 7,31 (4H, s), 4,92 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,55 (1H, d), 3,17-3,30 (1H, m), 2,97-3,08 (1H, m), 2,75-2,87 (1H, m), 1,31-1,41 (2H, m), 1,20-1,31 (4H, m), 0,91-1,00 (2H, m), 0,71 (3H, d), 0,51-0,61 (2H, m).

Ejemplo 25

5 Ácido (+/-)-6-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}pentanoil)amino]hexanoico



10 Una solución de 109 mg (0,20 mmoles) de 6-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4*H*-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]hexanoato de metilo en 2 ml de THF y 1 ml de agua se mezcló con 33 mg (0,80 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante la noche a TA. La mezcla madre se ajustó después con ácido clorhídrico 1 M a pH 2 y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas

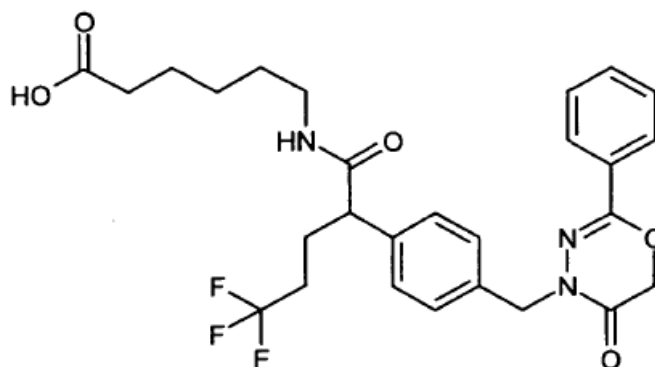
reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentraron a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó a través de RP-HPLC preparativa. Se obtuvieron 59 mg (0,11 mmoles, 56 % d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 2,00$ min; $m/z = 534$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,20-11,75 (1H, s. a.), 8,04 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,34-7,25 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,48 (1H, t), 3,09-2,98 (1H, m), 2,97-2,85 (1H, m), 2,18-2,00 (5H, m), 1,84-1,71 (1H, m), 1,47-1,36 (2H, m), 1,36-1,27 (2H, m), 1,21-1,10 (2H, m).

Ejemplo 26 y Ejemplo 27

- 10 Ácido 6-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]hexanoico (*enantiómero 1 y 2*)



- 15 52 mg (0,097 mmoles) del ácido (+/-)-6-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]hexanoico racémico obtenido anteriormente se separaron adicionalmente por medio de HPLC preparativa en fase quiral [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 26 (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 10 mg

t_R 6,78 min; pureza >99 %; >99 % e.e.

- 20 [Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); flujo: 2 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C]

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,20-11,75 (1H, s. a.), 8,04 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,34-7,25 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,48 (1H, t), 3,09-2,98 (1H, m), 2,97-2,85 (1H, m), 2,18-2,00 (5H, m), 1,84-1,71 (1H, m), 1,47-1,36 (2H, m), 1,36-1,27 (2H, m), 1,21-1,10 (2H, m).

- 25 **Ejemplo 27 (*enantiómero 2*):**

Rendimiento: 26 mg

t_R 7,41 min; pureza >98 %; >99 % e.e. (columna analítica, v.a.)

CL-EM (Procedimiento 6): $t_R = 2,28$ min; $m/z = 534$ (M+H)⁺.

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

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

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

- 35 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; CaCl₂ x 2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina de suero bovino 0,001 %. La fuerza de la concentración de detecta con células Statham UC2, se intensifica y se digitaliza a través de codificadores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) así como se registra en paralelo a registradores de curvas. Las concentraciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.
- 40

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 concentración obtenida bajo la influencia de la sustancia de ensayo con el nivel de la concentración obtenida en el último paso anterior. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir al 50 % (valor de CI_{50}) la concentración obtenida en el control previo.

5 El volumen de administración convencional asciende a 5 μ l. El porcentaje de DMSO en la solución 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_{50} [nM]
1	284
5	297
20	70

10 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 procedimiento 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).

15 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:

20 Tabla 2: Estimulación (*n* veces) de la guanilatociclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro* mediante el Ejemplo 1

Concentración Ejemplo 1 [μ M]	sGC que contiene grupo hemo			sGC libre de grupo hemo basal
	Basal	+ 0,1 μ M DEA/NO	+ 10 μ M ODQ	
0	1,0	22,2	3,0	1,0
0,1	1,5	21,9	3,0	1,4
1	1,4	19,3	3,7	1,7
10	2,6	20,0	10,3	8,4
100	14,0	37,8	46,6	111,8
[DEA/NO = 2-(<i>N,N</i> -dietilamino)diazénolato-2-óxido; ODQ = 1 <i>H</i> -1,2,4-oxadiazolo[4,3- <i>a</i>]chinoxal-1-ona].				

A partir de 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 1 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.

25 A partir de 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 1 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.

30 B-3. Efecto sobre línea celular indicadora de la guanilatociclasa recombinante

El efecto celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en una línea celular indicadora de la guanilatociclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder y col., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

Resultados representativos con respecto a los compuestos de acuerdo con la invención se exponen en la tabla 3:

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

Nº de Ejemplo	MEC [nM]
1	10
5	6,5
10	100
11	100
is	20
18	30
19	100
20	3
24	1
(CME = concentración mínima eficaz).	

B-4. Estimulación de la actividad enzimática de sGC

5 La guanilatociclasa soluble (sGC) se convierte con estimulación GTP en cGMP y pirofosfato (PPi). PPi se detecta con ayuda del ensayo que se describe a continuación. La señal generada en el ensayo aumenta con la reacción progresiva y sirve como medida de la actividad enzimática de sGC con la estimulación dada.

10 Para la realización del ensayo se disponen previamente 29 µl de solución enzimática [guanilatociclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka y col., J. Mol. Med. 77,14-23 (1999)) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, BSA al 0,1 % (fracción V), Brij® al 0,005 %, pH 7,5] en una microplaca y se agrega 1 µl de la sustancia que va a someterse a ensayo (como solución diluida en serie en DMSO). La mezcla madre se incuba durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añaden 20 µl de mezcla de detección [luciferasa de luciérnaga 1,2 nM (luciferasa *Photinus pyralis*, empresa Promega), deshidro-luciferina 29 µM (preparada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72, 358 (1957)), luciferina 122 µM (empresa Promega), ATP 153 µM (empresa Sigma) y DTT 0,4 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, BSA al 0,1 % (fracción V), Brij® al 0,005 %, pH 7,5]. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 20 µl de solución de sustrato [guanosin-5'-trifosfato 1,25 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM, Mach 2 mM, BSA al 0,1 % (fracción V), Brij® al 0,005 %, pH 7,5] y se midió mediante luminometría de manera continua. La medida de la estimulación mediante la sustancia que va a someterse a ensayo puede determinarse con respecto a la señal de la reacción no estimulada.

20 Mediante la adición de 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]chinoxalin-1-ona 25 mM (ODQ) 25 µM a la solución enzimática y posterior incubación de 30 minutos se somete a ensayo la activación de la guanilatociclasa libre de grupo hemo y se compara con la estimulación de la enzima nativa.

Resultados representativos con respecto a los compuestos de acuerdo con la invención se exponen en la tabla 4:

Tabla 4: Efecto de activación en la enzima de sGC *in vitro*

Nº de Ejemplo	CME [nM]	CE ₅₀ [nM]
1	51	n.d.
5	58	1500
20	13	650
24	5,5	184
(CME = concentración mínima eficaz; CE ₅₀ = concentración al 50 % de la eficacia máxima; n.d. = no determinado).		

25 B-5. 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.

30 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.

- 5 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.

- 10 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 AG, 1 ml/kg s.c.).

- 15 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 nasogástrica. De manera correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de 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.

- 20 El dispositivo de medición telemétrica está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo.

- 25 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).

- 30 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).

- 35 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.

- 40 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:

- 45 **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.

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

Preparación:

- 5 La mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se 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.

- 10 A una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención le corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

- 15 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.

Solución 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 solución oral.

- 20 Preparación:

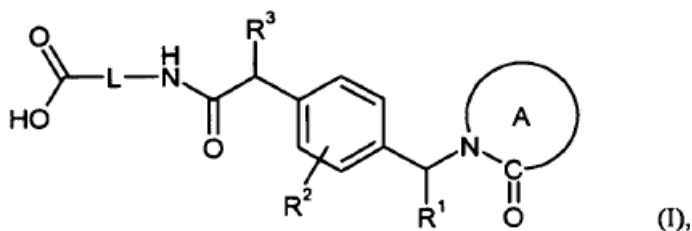
El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 el anillo A representa un azaheterociclo unido a través de N, de 5 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado, oxo-sustituido,
 que (i) puede contener uno o dos heteroátomos adicionales de la serie N, O y/o S como miembros de anillo,
 que (ii) está sustituido con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo o que está benzocondensado,
 10 pudiendo estar sustituido el sustituyente fenilo y el anillo de fenilo condensado por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
 y
 que (iii) además puede estar sustituido hasta dos veces, iguales o diferentes, con restos adicionales seleccionados
 15 de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo,
 pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

- 20 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo,
 R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,
 R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos en cada caso con ciano, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

- o
 25 representa cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquenilo (C₃-C₇), que pueden estar sustituidos en cada caso hasta dos veces, iguales o diferentes, con alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo y alcoxilo (C₁-C₄) así como hasta cuatro veces con flúor,
 o
 representa oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo,
 y

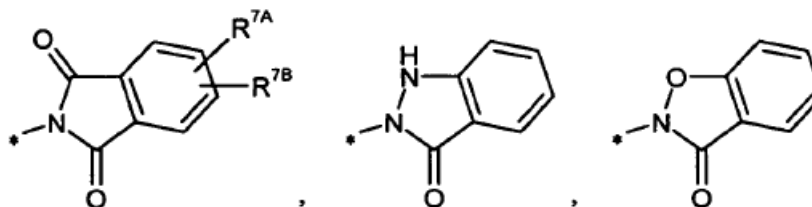
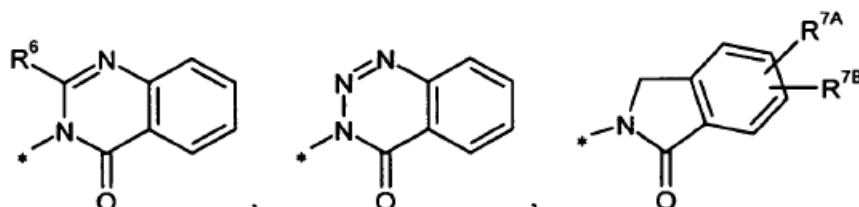
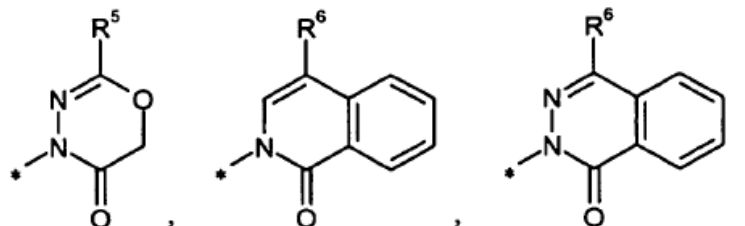
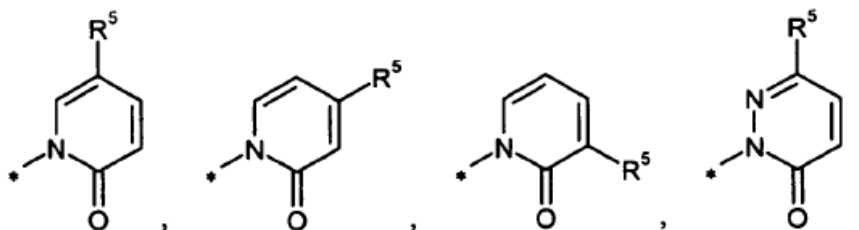
- 30 L representa alcanodiilo (C₃-C₇) o alquenodiilo (C₃-C₇) lineales, que pueden estar sustituidos en cada caso hasta cuatro veces, iguales o diferentes, con un resto R⁴, significando

R⁴ flúor, trifluorometilo o alquilo (C₁-C₄)

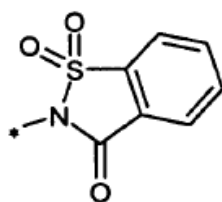
- o
 dos restos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono están enlazados entre sí y junto con este átomo de carbono forman un anillo de cicloalcano (C₃-C₆)-1,1-diilo,

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

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



o

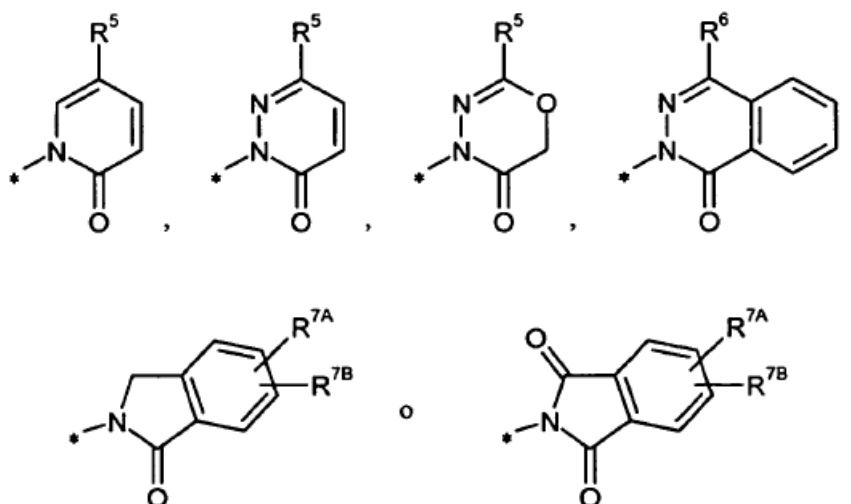


5 en la que

* indica la posición de unión con la parte restante de la molécula,
R⁵ significa cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclo de 4 a 6 miembros o fenilo,
pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado
de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), vinilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
10 R⁶ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁵
y
R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro,

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

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que
15 el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* indica la posición de unión con la parte restante de la molécula,

R⁵ significa cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

R⁶ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁵

y

R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro,

R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R² representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos en cada caso con ciano, metoxilo, etoxilo o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

o

representa cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalqueno (C₄-C₆), que pueden estar sustituidos en cada caso hasta dos veces, iguales o diferentes, con metilo, etilo y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

o

representa oxetanilo,

y

L representa alcanodiílo (C₃-C₆) o alquendiílo (C₃-C₆) lineales, que pueden estar sustituidos en cada caso hasta cuatro veces, iguales o diferentes, con un resto R⁴, significando

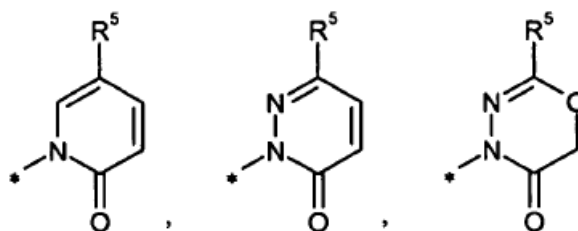
R⁴ flúor, trifluorometilo, metilo o etilo

o

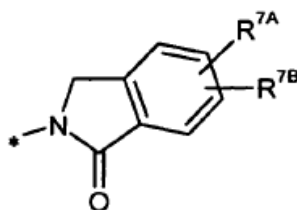
dos restos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono están enlazados entre sí y junto con este átomo de carbono forman un anillo de ciclopropano-1,1-diílo o ciclobutano-1,1-diílo,

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

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



o



en la que

* indica la posición de unión con la parte restante de la molécula,

R⁵ significa cloro, trifluorometilo o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, iguales o diferentes, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

y
R^{7A} y R^{7B} significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

R³ representa propan-2-ilo, butan-2-ilo, pentan-2-ilo, 3,3,3-trifluoropropan-1-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ilo, ciclopentilo o 3,3-difluorociclopentilo,

y

L representa alcanodiilo (C₃-C₆) o alquenodiilo (C₃-C₆) lineal, que pueden estar sustituidos en cada caso hasta cuatro veces, iguales o diferentes, con un resto R⁴, representando

R⁴ metilo

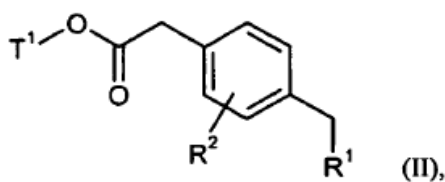
o

dos restos R⁴ unidos al mismo átomo de carbono están enlazados entre sí y junto con este átomo de carbono forman un anillo de ciclopropano-1,1-diilo,

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

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** en primer lugar se convierte o bien

[A] un compuesto de fórmula (II)

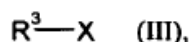


en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4

y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

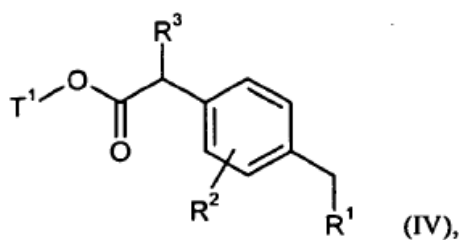
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



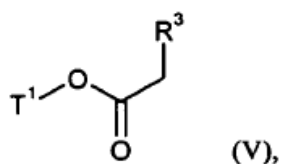
en la que R³ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

en un compuesto de fórmula (IV)



en la que R¹, R², R³ y T¹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
o bien
[B] un compuesto de fórmula (V)

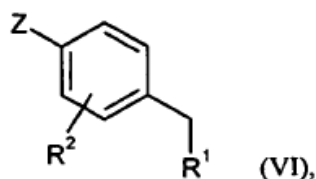


5

en la que R³ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

en un disolvente inerte, después de desprotonación por medio de una base, con un compuesto de fórmula (VI)

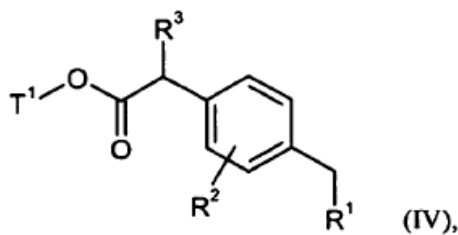


10

en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4
y

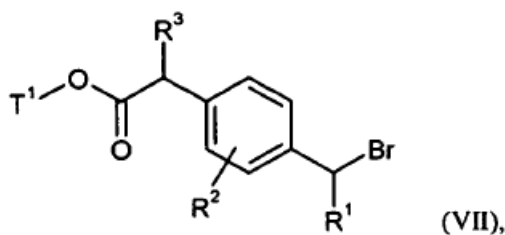
Z representa cloro, bromo o yodo,

en presencia de un catalizador de paladio adecuado igualmente para dar un compuesto de fórmula (IV)



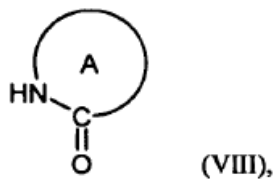
15

en la que R¹, R², R³ y T¹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente,
el compuesto de fórmula (IV) se broma entonces en un disolvente inerte con bromo elemental o con N-bromosuccinimida para dar un compuesto de fórmula (VII)

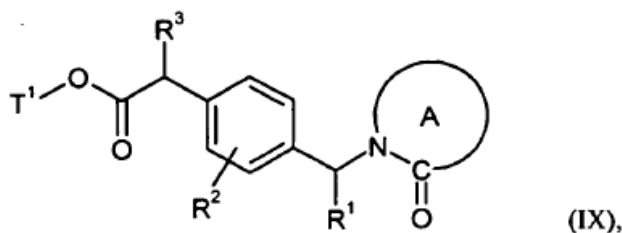


en la que R¹, R², R³ y T¹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, a continuación se hace

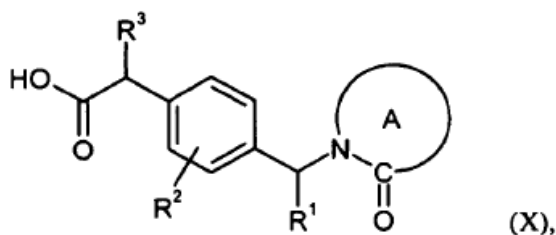
reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VIII)



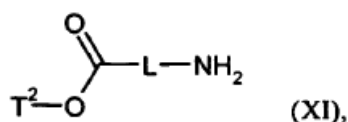
en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, tal como se define en las reivindicaciones 1 a 4, para dar un compuesto de fórmula (IX)



en la que el anillo A, R¹, R², R³ y T¹ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, a continuación se escinde el resto éster T¹ en (IX) en condiciones básicas o ácidas, el ácido carboxílico resultante de fórmula (X)



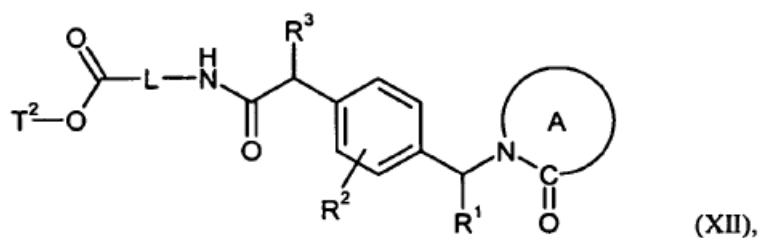
en la que el anillo A, R¹, R² y R³ tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, se acopla entonces en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación o a través de la etapa intermedia del cloruro de ácido carboxílico correspondiente en presencia de una base con una amina de fórmula (XI)



en la que L tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 4 y

T² representa alquilo (C₁-C₄),

para dar un compuesto de fórmula (XII)



en la que el anillo A, R¹, R², R³, L y T² tienen en cada caso los significados indicados anteriormente, y por último el resto éster T² en (XII) se escinde mediante nueva solvólisis básica o ácida para dar el ácido carboxílico de fórmula (I)

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

6. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
7. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
8. Uso de un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, 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.
9. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
10. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, estimuladores de la guanilatociclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes reductores de la tensión arterial así como agentes modificadores del metabolismo lipídico.
11. Fármaco de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.