

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 902**

51 Int. Cl.:

C07C 65/28 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2008 E 08716566 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2142495**

54 Título: **Derivados de ácido dibenzoico sustituidos y su uso**

30 Prioridad:

29.03.2007 DE 102007015035

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

30.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAHN, MICHAEL;
BECKER, EVA-MARIA;
KNORR, ANDREAS;
SCHNEIDER, DIRK;
STASCH, JOHANNES-PETER;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
WUNDER, FRANK y
LANG, DIETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 584 902 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido dibenzoico sustituidos y su uso

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

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

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

25 Una posibilidad de tratamiento independiente de NO que tenga como meta la influencia de la ruta de señalización de GMPc en organismos para enfermedades de este tipo es un planteamiento prometedor debido a los efectos secundarios bajos y a la alta eficacia que ha de esperarse.

30 Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se han usado hasta ahora exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el agarre al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a los inconvenientes decisivos de este modo de tratamiento.

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

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

45 La acción estimulante afirmada en la bibliografía de isoliquiritigenina y de ácidos grasos, tales como por ejemplo de ácido araquidónico, endoperóxidos de prostaglandina e hidroperóxidos de ácidos grasos sobre la guanilato ciclasa soluble no pudo confirmarse [véase por ejemplo Hoenicka *et al.*, J. Mol. Med. 77 (1999), 14].

50 Si se separa el grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, la enzima muestra todavía una actividad basal catalítica detectable, es decir se forma ahora como antes GMPc. La actividad basal catalítica que queda de la enzima libre del grupo hemo no puede estimularse mediante ninguno de los estimuladores conocidos mencionados anteriormente.

55 Se describió una estimulación de guanilato ciclasa soluble libre de grupo hemo mediante protoporfirina IX [Ignarro *et al.*, Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35]. Sin embargo puede considerarse protoporfirina IX como imitador para el aducto NO-grupo hemo, por lo que la adición de protoporfirina IX a la guanilato ciclasa soluble debería conducir a la formación de una estructura de la enzima que corresponde a la guanilato ciclasa soluble que contiene grupo hemo estimulada mediante NO. Esto se documenta también mediante el hecho de que se eleva la acción estimulante de

protoporfirina IX mediante el estimulador YC-1 descrito anteriormente independiente de NO, sin embargo dependiente de grupo hemo [Mülsch *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47].

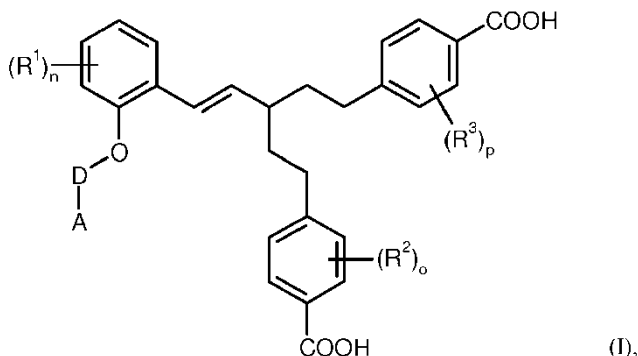
5 A diferencia de los estimuladores descritos anteriormente de la guanilato ciclasa soluble, los compuestos de la presente invención pueden activar tanto la forma que contiene grupo hemo como la forma libre de grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble. La estimulación de la enzima discurre con estos nuevos activadores por tanto a través de una vía independiente del grupo hemo, lo que se documenta también debido a que los nuevos activadores en la enzima que contiene el grupo hemo no muestran por un lado ninguna acción sinérgica con NO y por otro lado no puede bloquearse la acción de estos activadores novedosos mediante el inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3-a)-quinoxalin-1-ona (ODQ), [Schmidt *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552; Stasch *et al.*, Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

10 En el documento EP 0 341 551-A1 se divulgan derivados de ácidos alquenoicos como antagonistas de leucotrienos para el tratamiento de enfermedades del sistema circulatorio y respiratorio. En los documentos WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 y WO 02/070510 se describen derivados de ácidos dicarboxílicos o ácido aminodicarboxílicos como estimuladores de la guanilato ciclasa soluble para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo se mostró que estos compuestos presentan inconvenientes en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, tal como en particular una baja biodisponibilidad y/o una duración de acción solo corta tras la administración oral.

20 Por tanto, el objetivo de la presente invención era la facilitación de nuevos compuestos que actuaran como activadores de la guanilato ciclasa soluble, sin embargo no presentaran los inconvenientes mencionados anteriormente de los compuestos del estado de la técnica.

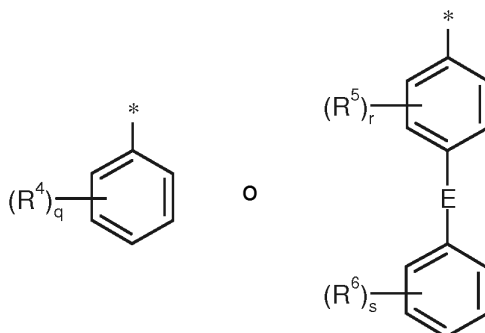
Este objetivo se soluciona mediante los compuestos descritos en la presente invención. Estos compuestos se caracterizan estructuralmente en comparación con los compuestos del estado de la técnica por una estructura de núcleo de ácido 3-(carboxifenil)-5-fenilpent-4-en-1-il-benzoico.

En particular se divulgan compuestos no de acuerdo con la invención de fórmula general (I)



25 en la que

A representa un grupo de fórmula



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

E significa un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$,

D representa un enlace o representa alcanodiilo (C_1-C_7), alcanodiil(C_2-C_6)- $\text{O}^\#$, alquendiilo (C_2-C_7) o alquindiilo (C_2-C_7), que en cada caso pueden estar mono- o polisustituidos con flúor y en el que $\#$ significa el sitio de unión con el grupo A,

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 independientemente entre sí representan un sustituyente seleccionado de la serie halógeno, alquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), ciano y nitro, pudiendo estar alquilo y alcoxilo por su parte mono- o polisustituidos con flúor,

y

10 n, o, p, q, r y s independientemente entre sí en cada caso representan el número 0, 1, 2, 3 o 4, pudiendo ser para el caso de que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 o R^6 aparezcan varias veces, sus significados en cada caso iguales o distintos,

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

15 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I-A) de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I-A) de las siguientes fórmulas mencionadas y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I-A) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I-A) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse las partes constituyentes unitarias estereoisoméricas de manera conocida.

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

25 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

35 Las sales fisiológicamente inocuas de 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 potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con de 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.

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

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

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

50 Alcanodiilo (C_1-C_7) y alcanodiilo (C_2-C_6) representan en el contexto de la invención un resto alquilo divalente de

cadena lineal o ramificado con 1 a 7 o de 2 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alcanodiílo de cadena lineal con 1 a 6 o de 2 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metileno, 1,2-etileno, etano-1,1-diílo, 1,3-propileno, propano-1,1-diílo, propano-1,2-diílo, propano-2,2-diílo, 1,4-butileno, butano-1,2-diílo, butano-1,3-diílo, butano-2,3-diílo, pentano-1,5-diílo, pentano-2,4-diílo, 3-metil-pentano-2,4-diílo y hexano-1,6-diílo.

Alquenodiílo (C₁-C₇) representa en el contexto de la invención un resto alqueno divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 7 átomos de carbono y hasta 3 dobles enlaces. Se prefiere un resto alquenodiílo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y hasta 2 dobles enlaces. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: eteno-1,1-diílo, eteno-1,2-diílo, propeno-1,1-diílo, propeno-1,2-diílo, propeno-1,3-diílo, but-1-eno-1,4-diílo, but-1-eno-1,3-diílo, but-2-eno-1,4-diílo, buta-1,3-dieno-1,4-diílo, pent-2-eno-1,5-diílo, hex-3-eno-1,6-diílo y hexa-2,4-dieno-1,6-diílo.

Alquinodiílo (C₂-C₇) representa en el contexto de la invención un resto alquino divalente de cadena lineal o ramificado con 2 a 7 átomos de carbono y hasta 3 enlaces triples. Se prefiere un resto alquinodiílo de cadena lineal con 2 a 6 átomos de carbono y hasta 2 enlaces triples. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: etino-1,2-diílo, propino-1,3-diílo, but-1-ino-1,4-diílo, but-1-ino-1,3-diílo, but-2-ino-1,4-diílo, pent-2-ino-1,5-diílo, pent-2-ino-1,4-diílo y hex-3-ino-1,6-diílo.

Alcoxilo (C₁-C₆) y alcoxilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere 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, *terc*-butoxilo, n-pentoxilo y n-hexoxilo.

Alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, que está enlazado a través de un grupo carbonilo. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

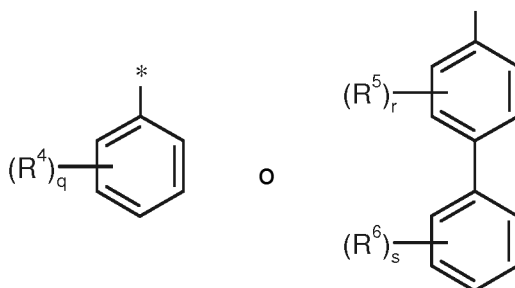
Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro, flúor o bromo, de manera especialmente preferente flúor o cloro.

Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en tanto que no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere muy especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes.

Si un resto en los compuestos de acuerdo con la invención puede estar sustituido varias veces con flúor, entonces incluye conjuntamente esto en el contexto de la presente invención una sustitución de perfluoro.

Igualmente se han divulgado compuestos de fórmula (I) no de acuerdo con la invención, en la que

A representa un grupo de fórmula



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

D representa un enlace o alcanodiílo (C₁-C₇),

R¹, R⁴, R⁵ y R⁶ independientemente entre sí representan un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro,

bromo, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

n, q, r y s independientemente entre sí en cada caso representan el número 0, 1 o 2,

pudiendo ser para el caso de que R¹, R⁴, R⁵ o R⁶ aparezcan varias veces, sus significados en cada caso iguales o distintos,

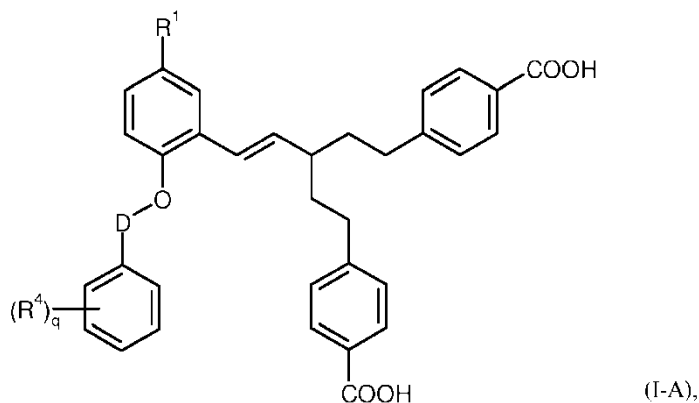
5 R² y R³ en cada caso representan flúor,

y

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

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

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



10

en la que

D representa alcanodiilo (C₁-C₇),

R¹ representa hidrógeno o flúor,

15 R⁴ representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, *tert*-butilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,
y

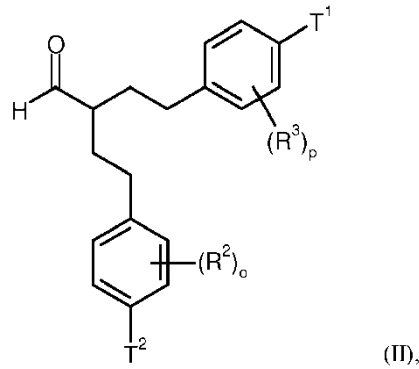
q representa el número 0, 1 o 2, pudiendo ser para el caso de que el sustituyente R⁴ aparezca dos veces, sus significados iguales o distintos,

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

20 Las definiciones de restos indicadas en particular en las combinaciones respectivas o combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de los restos de manera arbitraria también por definiciones de restos de otras combinaciones.

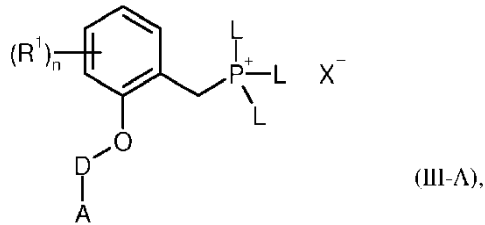
Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia mencionados anteriormente.

25 Se divulga un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque compuestos de fórmula (II)



en la que R^2 , R^3 , o y p en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y T^1 y T^2 son iguales o distintos y representan alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, o bien se hacen reaccionar

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



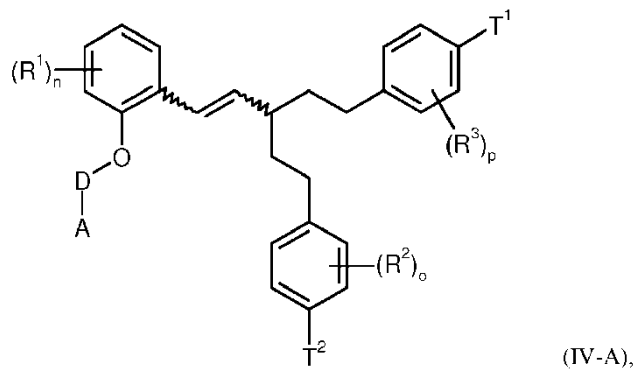
5

en la que A, D, R^1 y n en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y

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

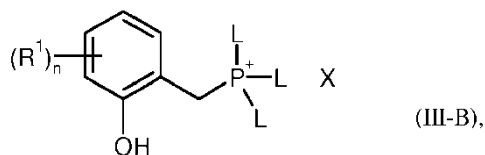
10

para dar compuestos de fórmula (IV-A)



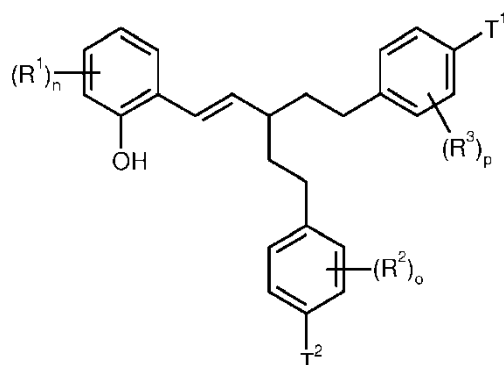
en la que A, D, R^1 , R^2 , R^3 , n, o, p, T^1 y T^2 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, o se hacen reaccionar

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



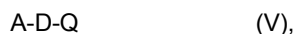
15

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

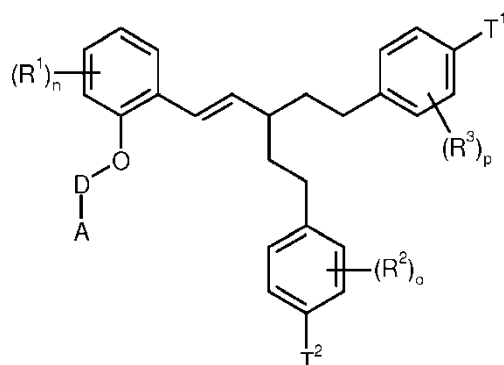


(IV-B),

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



- 5 en la que A y D tienen los significados indicados anteriormente y
 Q representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, tosilato o mesilato,
 para dar compuestos de fórmula (IV-C)



(IV-C),

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

- 10 y los compuestos de fórmula (IV-A) o (IV-C) resultantes se transforman entonces mediante hidrólisis de los grupos éster T^1 y T^2 en los ácidos dicarboxílicos de fórmula (I)
 y los compuestos de fórmula (I) se separan eventualmente según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

- 15 Los disolventes inertes para las etapas de procedimiento (II) + (III-A) \rightarrow (IV-A) y (II) + (III-B) \rightarrow (IV-B) son por ejemplo éteres tales como dietiléter, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, o hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o mezclas de estos disolventes. Preferentemente se usa tetrahydrofurano en mezcla con hexano.

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

Las reacciones (II) + (III-A) \rightarrow (IV-A) y (II) + (III-B) \rightarrow (IV-B) se realizan en general en un intervalo de temperatura de -78°C a $+20^\circ\text{C}$, preferentemente a de -20°C a $+10^\circ\text{C}$.

- 25 Las mezclas *cis/trans* del compuesto (IV-A) que se producen eventualmente en la reacción (II) + (III-A) \rightarrow (IV-A) pueden separarse en esta o en la siguiente etapa del compuesto (I) según procedimientos familiares, por ejemplo mediante cromatografía. La reacción (II) + (III-B) \rightarrow (IV-B) discurre por regla general de manera selectiva *trans*.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (IV-B) + (V) \rightarrow (IV-C) son por ejemplo éteres tales como dietiléter, dioxano, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno,

tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, u otros disolventes tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan acetonitrilo, dimetilformamida, dioxano o tolueno.

- 5 Las bases adecuadas para esta etapa de procedimiento son en particular carbonato de sodio, de potasio o de cesio, hidruro de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio o *n*-butil-litio. Preferentemente se usa carbonato de potasio o de cesio o hidruro de sodio.

La reacción (IV-B) + (V) → (IV-C) se realiza en general en un intervalo de temperatura de +20 °C a +150 °C, preferentemente a de +50 °C a +120 °C.

- 10 La hidrólisis de los grupos éster T¹ y T² en las etapas de procedimiento (IV-A) → (I) y (IV-C) → (I) se realiza según procedimientos habituales, tratándose los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, transformándose en este último caso las sales que se producen en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso del éster *terc*-butílico se realiza la separación de éster preferentemente con ácidos.

- 15 En caso de grupos distintos T¹ y T² puede realizarse la hidrólisis eventualmente de manera simultánea en una reacción en un solo de un solo recipiente o en dos etapas de reacción separadas.

- 20 Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una separación de éster. A ello pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, o éteres tales como dietiléter, tetrahydrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básica se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahydrofurano, 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 tetrahydrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

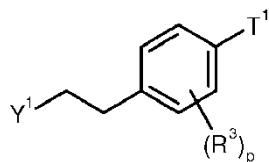
- 25 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A ello pertenecen preferentemente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como por ejemplo hidróxido de sodio, litio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren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

- 30 Como ácidos son adecuados para la separación del éster en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico u otras mezclas eventualmente con la adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso del éster *terc*-butílico y ácido clorhídrico en el caso del éster metílico.

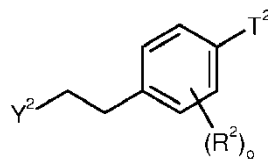
La separación del éster se realiza en general en un intervalo de temperatura de 0 °C a +100 °C, preferentemente a de +20 °C a +60 °C.

- 35 Las reacciones mencionadas pueden realizarse a presión normal, elevada o a presión reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja en cada caso a presión normal.

Los aldehídos de fórmula (II) pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía por ejemplo a través de una doble alquilación de malonato de dialilo con compuestos de fórmulas (VI) y (VII)



(VI)

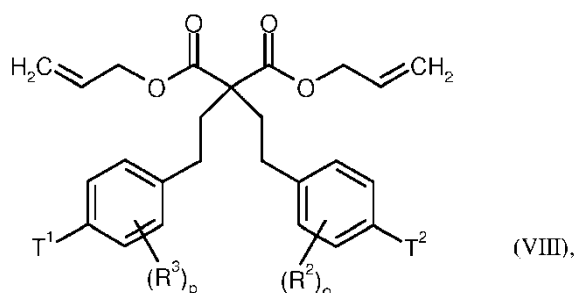


(VII)

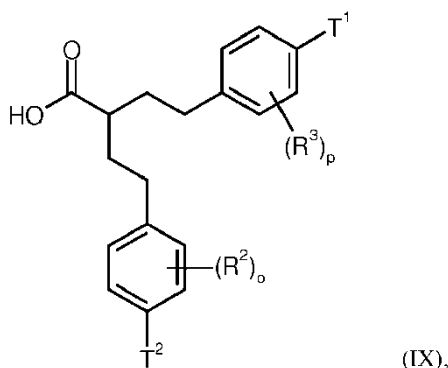
- 40 en las que R², R³, o, p, T¹ y T² en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y

Y¹ y Y² son iguales o distintos y representan un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, mesilato o tosilato,

para dar compuestos de fórmula (VIII)

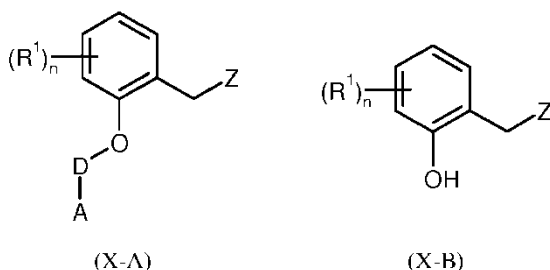


en la que R^2 , R^3 , o, p, T^1 y T^2 en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, separación de éster posterior para dar compuestos de fórmula (IX)



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

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



- 10 en las que A, D, R^1 y n en cada caso tienen los significados indicados anteriormente y

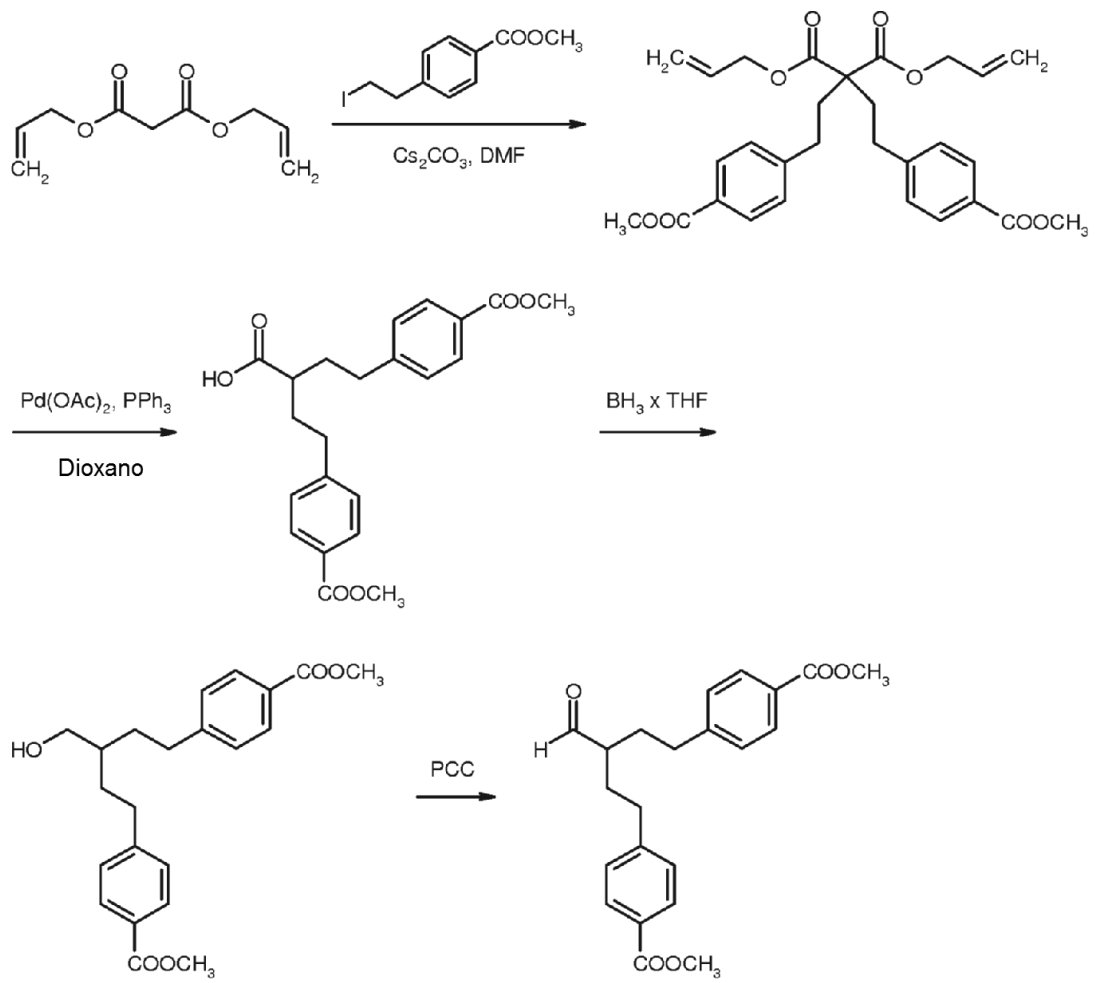
Z representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno o tosilato, o representa hidroxilo, con por ejemplo trifenilfosfina o (en el caso de $Z = OH$) bromhidrato de trifenilfosfina (véase también el siguiente esquema de reacción 3).

- 15 Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), (X-A) y (X-B) pueden obtenerse comercialmente, se conocen en la bibliografía o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (X-A) pueden obtenerse por ejemplo de manera análoga a la etapa de procedimiento (IV-B) + (V) \rightarrow (IV-C) mediante reacción de compuestos de fórmula (X-B), en la que Z representa hidroxilo, con un compuesto de fórmula (V) (véase el esquema de reacción 3).

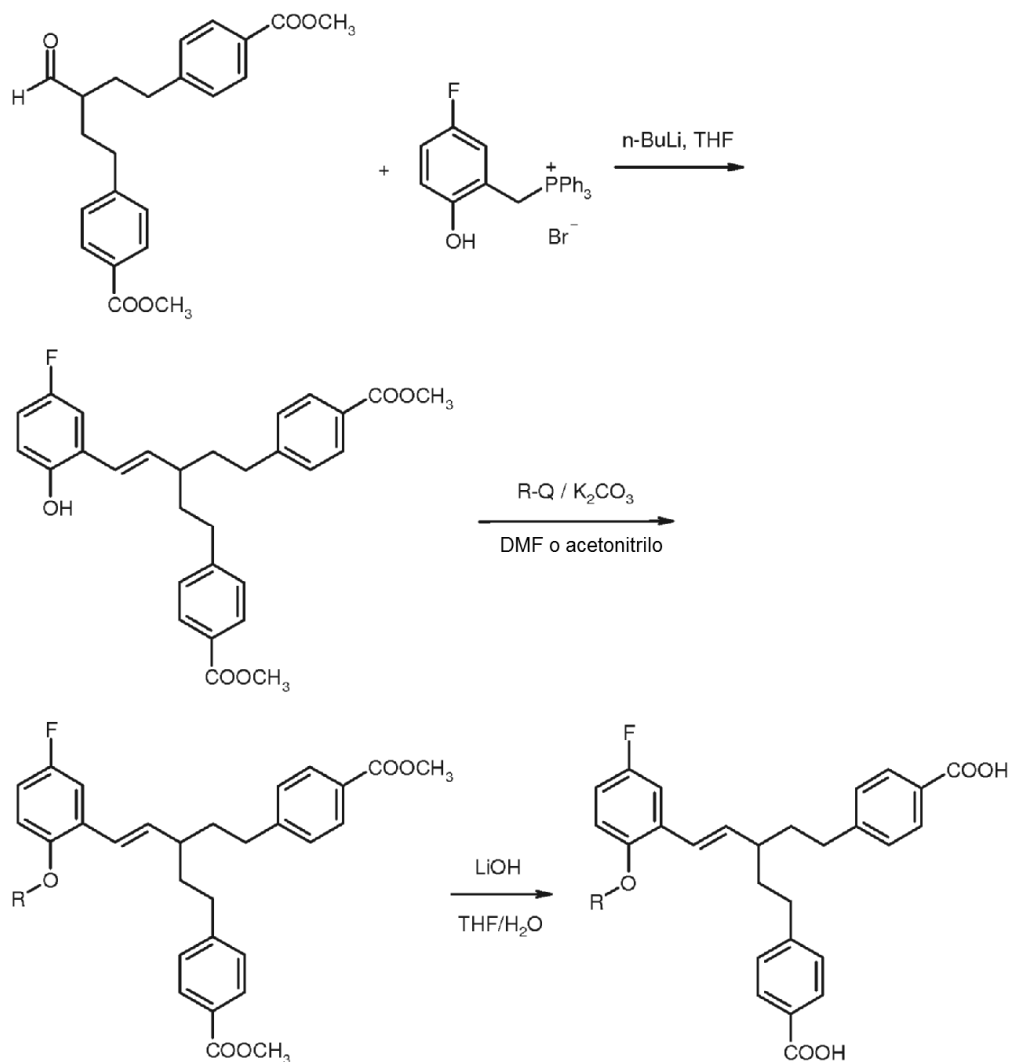
- 20 Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros puede realizarse eventualmente, según en cada caso la conveniencia, también ya en la fase de los compuestos (IV-A), (IV-B), (IV-C) o (IX), que entonces se hacen reaccionar posteriormente de forma separada de manera correspondiente a la secuencia de procedimiento descrita anteriormente. Una separación de los estereoisómeros de este tipo puede realizarse según procedimientos habituales, conocidos por el experto;
- 25 preferentemente se usan procedimientos cromatográficos o una separación mediante sales diastereoméricas.

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

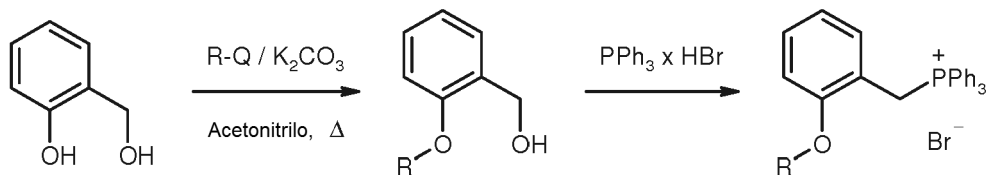
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



5

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la invención conducen 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. Estas

acciones se consiguen a través de una activación directa de la guanilato ciclasa soluble y un aumento de GMPc intracelular.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse, por tanto, en fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como por ejemplo para el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, hipertensión pulmonar, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos de la circulación sanguínea periférica, para impedir restenosis tal como tras terapias para la trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA) y bypass así como para el tratamiento de arteriosclerosis, enfermedades asmáticas, enfermedades del sistema genitourinario tales como por ejemplo hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia, de osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

Además pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, de trastornos de la 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.

Además son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria y enfermedades de vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC), de insuficiencia renal aguda y crónica así como para fomentar la cicatrización de heridas.

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central que se caracterizan por alteraciones del sistema NO/GMPc. En particular son adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o la capacidad de memoria tras trastornos cognitivos, tales como los que aparecen particularmente en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "deterioro cognitivo leve", trastornos de aprendizaje y memoria asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia, que aparece tras apoplejías ("demencia post-ataque cerebrovascular"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, trastornos generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiot lateral (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia por enfermedad de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Éstos son adecuados también para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estado de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales condicionadas de manera nerviosa central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos patológicos de la ingestión de alimentos, estimulantes y estupefacientes.

Además son adecuados los compuestos de acuerdo con la invención también para la regulación de la circulación sanguínea cerebral y representan agentes eficaces para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y para combatir las secuelas de acontecimientos de infarto cerebrales (apoplejía cerebral) tal como apoplejía, isquemias cerebrales y traumatismo craneoencefálico. Igualmente pueden usarse los compuestos de acuerdo con la invención para combatir estados de dolor.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención tienen acción anti-inflamatoria y por tanto pueden usarse como agente que inhibe la inflamación.

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

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

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

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

- nitratos orgánicos y donadores de NO, tal como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalatorio;

- compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de la PDE 5 tales como sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo;
- 5 • estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo, tales 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;
- 10 • principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- 15 • principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o

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

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

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexane.

25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofibano o abciximab.

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

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

35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como a modo de ejemplo y preferentemente coumarina.

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

40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

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

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

50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o ombursatán.

- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida.
- 15 Por los agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tales como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención 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 axitirome (CGS 26214).
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de la estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tales como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

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

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

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

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

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

- 15 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 20

- 25 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 30 Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vascular.

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

- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.
- 40

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

- 50 Aún así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo en el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

Los ejemplos de realización siguientes explican la invención.

- 55 Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario,

porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas:

5	abs.	absoluto
	ac.	acuoso
	ejm.	ejemplo
	CI	ionización química (en caso de EM)
	CCF	cromatografía en capa fina
10	DCI	ionización química directa (en caso de EM)
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en caso de rendimiento)
	ee	exceso enantiomérico
15	EI	ionización por impacto electrónico (en caso de EM)
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en caso de EM)
	CG	cromatografía de gases
	h	hora(s)
20	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	CL-EM	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	min	minuto(s)
	EM	espectroscopia de masas
	RMN	espectroscopia de resonancia nuclear
25	R _f	índice de retención (en caso de CCF)
	TA	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en caso de HPLC)
	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectroscopia ultravioleta
30	v/v	proporción de volumen a volumen (de una solución)

Procedimientos CL/EM:

Procedimiento 1 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 3 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 4 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 2,5 min 30 % de A \rightarrow 3,0 min 5 % de A \rightarrow 4,5 min

ES 2 584 902 T3

5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 5 (CL-EM)

5 Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; 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 → 0,2 min 100 % de A → 2,9 min 30 % de A → 3,1 min 10 % de A → 5,5 min 10 % de A; horno: 50 °C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 6 (CL-EM)

10 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 μl de ácido fórmico al 50 % / l, eluyente B: acetonitrilo + 500 μl de ácido fórmico al 50 % / l; gradiente: 0,0 min 10 % de B → 7,0 min 95 % de B → 9,0 min 95 % de B; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min → 7,0 min 2,0 ml/min → 9,0 min 2,0 ml/min; horno: 35 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7 (CL-EM)

15 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de 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 → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CL-EM)

20 Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90% de A → 2 min 65% de A → 4,5 min 5% de A → 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 208-400 nm.

Procedimiento 9 (CL-EM)

25 Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 2 min 65 % de A → 4,5 min 5 % de A → 6 min 5 % de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimientos CG/EM:

Procedimiento 1 (CG-EM)

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

Procedimiento 2 (CG-EM)

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

Procedimientos HPLC:

Procedimiento 1 (HPLC)

40 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μm; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 9 min 90 % de B → 9,2 min 2 % de B → 10 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (HPLC)

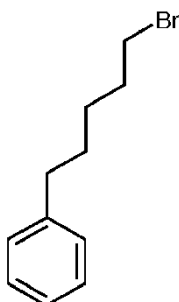
Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μm; eluyente A: 5 ml

de HClO₄ (al 70 %) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2 % de B → 0,5 min 2 % de B → 4,5 min 90 % de B → 15 min 90 % de B → 15,2 min 2 % de B → 16 min 2 % de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de columna: 30 °C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y compuestos intermedios:

5 **Ejemplo 1A**

(5-Bromopentil)benzeno



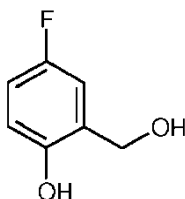
10 Una solución de 416,7 ml (1,83 mol) de ácido bromhídrico al 48 % se mezcla a 0 °C con 50 g (0,304 mol) de 5-fenilpentan-1-ol y se agita posteriormente durante 30 min a 0 °C. A continuación se agita la solución de reacción durante 12 horas a 100 °C. Tras completar la reacción se enfría la mezcla de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

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

EM (Cl): m/z = 226 (M⁺).

Ejemplo 2A

4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenol

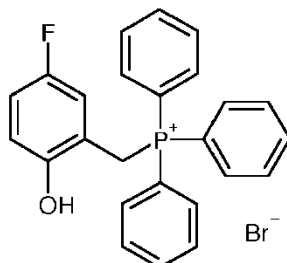


20 Con exclusión de oxígeno se disponen 27,1 g (159,28 mmol) de 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo en 500 ml de THF seco y se enfrían hasta 0 °C. A continuación se añaden gota a gota lentamente con enfriamiento 238 ml (238 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF y se agita posteriormente durante 1 hora a 0 °C y después durante la noche a TA. Tras completar la reacción se mezcla la mezcla de reacción con solución saturada de cloruro de amonio y se suspende en diclorometano. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica mediante cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se aíslan 18,0 g (126,6 mmol, 79 % d. t.) de un sólido incoloro.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,32 (1H, s), 7,06-7,03 (1H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 6,74-6,71 (1H, m), 5,09 (1H, t), 4,45 (2H, d).

Ejemplo 3A

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

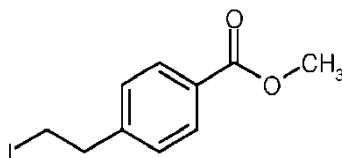


5 Se agitan 18,6 g (130,87 mmol) de 4-fluoro-2-(hidroximetil)fenol y 42,67 g (124,32 mmol) de bromhidrato de trifenilfosfonio en 186 ml de acetonitrilo durante 3 h a reflujo. Tras el enfriamiento se separa por succión el precipitado producido y se seca. Se obtienen 58 g (124 mmol, 100 % d. t.) del compuesto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

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

Ejemplo 4A

10 4-(2-Yodoetil)benzoato de metilo

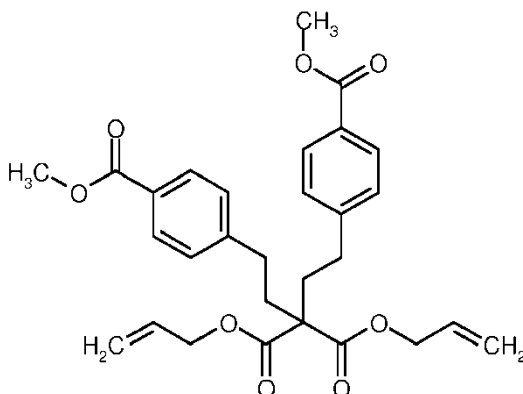


15 Se suspenden 70 g (352,4 mmol) de 4-(2-cloroetil)benzoato de metilo [n.º de registro CAS 65787-72-6] y 146,2 g (880,9 mmol) de yoduro de potasio en 800 ml de acetonitrilo y se agitan durante tres días a reflujo. Tras completar la reacción se enfría la solución de reacción, se filtra y se concentra el filtrado a vacío hasta sequedad. El residuo resultante se purifica por medio de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 30:1 \rightarrow 20:1). Se obtienen 101 g (348,3 mmol, 98,8 % d. t.) de un aceite amarillo.

CL-EM (Método 7): $R_t = 2,66$ min; $m/z = 291$ (M+H) $^+$.

Ejemplo 5A

Bis{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}-malonato de dialilo



20 Una solución de 10 g (54,3 mmol) de malonato de dialilo y 47,25 g (80 % de pureza, 130,3 mmol) de 4-(2-yodoetil)benzoato de metilo en 100 ml de DMF se mezcla a temperatura ambiente con 61,9 g (190,02 mmol) de carbonato de cesio y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se concentra la solución de reacción hasta sequedad y se suspende el residuo en 100 ml de agua y 100 ml de dietiléter. La fase acuosa se extrae cinco veces con dietiléter y se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se elimina el disolvente a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: éter de

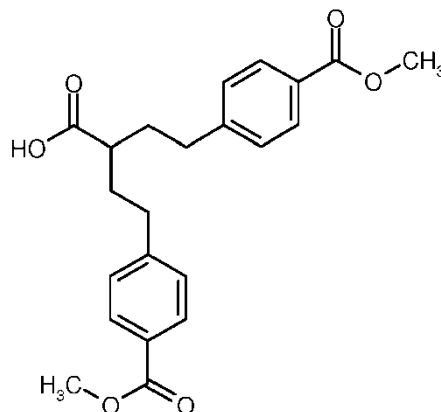
25

petróleo/acetato de etilo 10:1 → 5:1). Se obtienen 22,64 g (44,52 mmol, 82 % d. t.) de un aceite amarillo.

CL-EM (Método 7): $R_t = 3,14$ min; $m/z = 509$ (M+H)⁺.

Ejemplo 6A

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



5

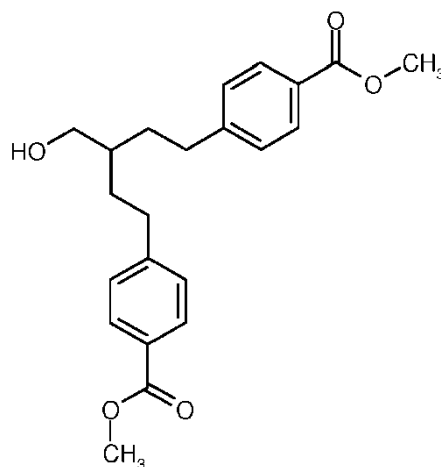
Una solución de 22,64 g (44,52 mmol) de bis[2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]-malonato de dialilo, 0,82 g (3,12 mmol) de trifetilfosfina y 200 mg de acetato de paladio en 250 ml de dioxano se mezcla a temperatura ambiente con una solución de 20,48 ml (146,9 mmol) de trietilamina y 4,2 ml (111,29 mmol)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

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,30 (1H, s), 7,86 (4H, d), 7,31 (4H, d), 3,84 (6H, s), 2,72-2,56 (4H, m), 2,29-2,18 (1H, m), 1,92-1,69 (4H, m).

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

Ejemplo 7A

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



20

A una solución de 10,4 g (27,1 mmol) de ácido 4-[4-(metoxicarbonil)fenil]-2-[2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil]butanoico en 260 ml de THF se añaden gota a gota 54,1 ml (54,1 mmol) de una solución 1 M de complejo de borano-THF a -10 °C. A continuación se calienta la mezcla de reacción hasta 0 °C y se agita posteriormente durante 4 h a esta temperatura. Tras completar la reacción se mezcla la mezcla de reacción con solución saturada de cloruro de amonio, se diluye con agua y acetato de etilo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases

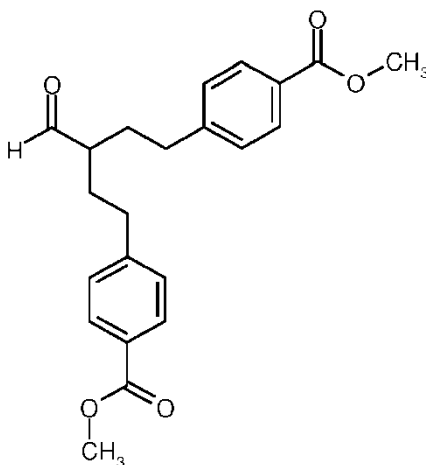
25

orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se liberan a vacío del disolvente. Se obtienen 8,73 g (23,56 mmol, 87 % d. t.) de un aceite incoloro.

CL-EM (Método 7): $R_t = 2,62$ min; $m/z = 371$ (M+H)⁺.

Ejemplo 8A

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

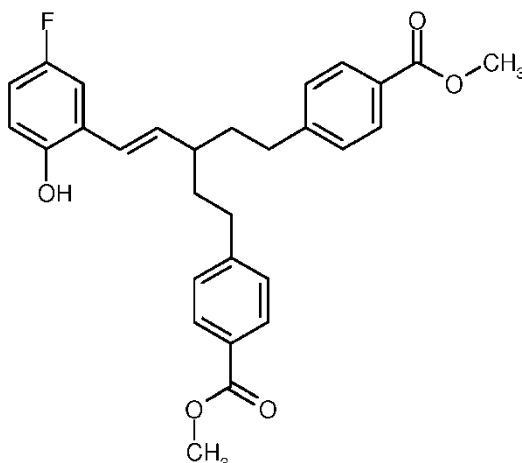


Una solución de 8,73 g (23,6 mmol) de 4,4'-[3-(hidroximetil)pentano-1,5-diil]dibenzoato de dimetilo en 280 ml de diclorometano se mezcla con 6,1 g (28,3 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agita durante 12 h a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se añaden aproximadamente 10 g de gel de sílice y se separa el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 7,08 g (19,22 mmol, 81,5 % d. t.) de un aceite incoloro.

CL-EM (Método 2): $R_t = 2,61$ min; $m/z = 369$ (M+H)⁺.

Ejemplo 9A

10 4-[(4E)-5-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}]pent-4-en-1-il]-benzoato de metilo



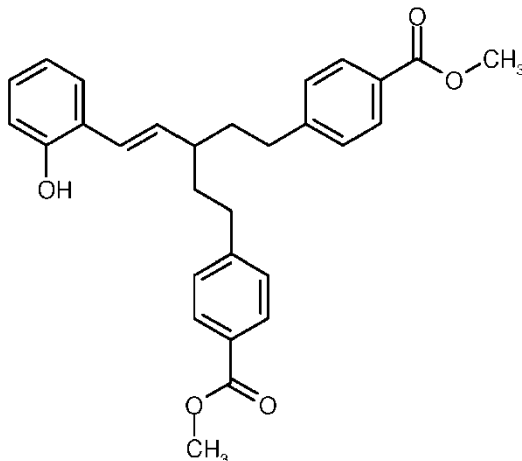
15 A una solución de 1479 mg (3,2 mmol) de bromuro de (5-fluoro-2-hidroxibencil)(trifenil)fosfonio en 40 ml de THF se añaden gota a gota lentamente a 0 °C 2,95 ml (7,39 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 45 min a esta temperatura. A continuación se dosifican lentamente a 0 °C 1080 mg (2,64 mmol) de 4,4'-(3-formilpentano-1,5-diil)dibenzoato de dimetilo en 10 ml de THF. La solución de reacción se agita posteriormente durante 5 h a 0 °C, entonces se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae aún dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se separa el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 529 mg (1,11 mmol, 42 % d. t.) de un aceite

incoloro.

CL-EM (Método 2): $R_t = 3,01$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺.

Ejemplo 10A

4-[(4E)-5-(2-Hidroxifenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}]pent-4-en-1-il]benzoato de metilo



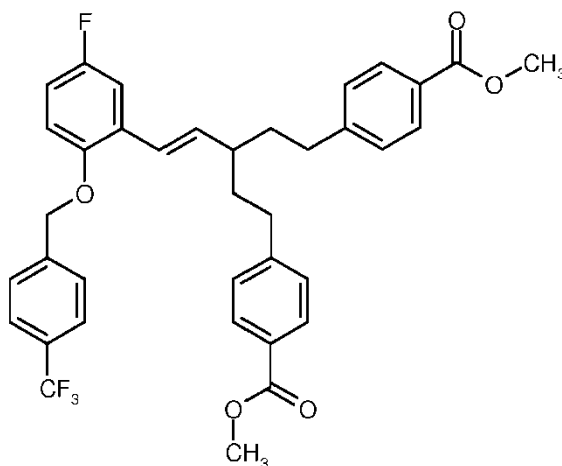
5

A una solución de 1422 mg (3,2 mmol) de bromuro de (2-hidroxibencil)(trifenil)fosfonio en 40 ml de THF se añaden gota a gota lentamente a 0 °C 2,95 ml (7,39 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. La mezcla de reacción se agita posteriormente durante 45 min a esta temperatura. A continuación se dosifican lentamente a 0 °C 1080 mg (2,64 mmol) de 4,4'-(3-formilpentano-1,5-diil)dibenzoato de dimetilo en 10 ml de THF. La solución de reacción se agita posteriormente durante 5 h a 0 °C, entonces se mezcla con solución saturada de cloruro de amonio y se diluye con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae aún dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se separa el disolvente hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtienen 169 mg (0,37 mmol, 14 % d. t.) de un aceite incoloro.

15 CL-EM (Método 2): $R_t = 3,02$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

Ejemplo 11A

4-[(4E)-5-(5-Fluoro-2-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]-etil}]pent-4-en-1-il]benzoato de metilo



20 Una solución de 279 mg (0,59 mmol) de 4-[(4E)-5-(5-fluoro-2-hidroxifenil)-3-{2-[4-(metoxicarbonil)fenil]etil}]pent-4-en-1-il]benzoato de metilo en 6,5 ml de acetonitrilo seco se mezcla con 280 mg (1,2 mmol) de 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno así como 162 mg (1,2 mmol) de carbonato de potasio libre de agua y entonces se calienta durante 12 horas hasta 60 °C. A continuación se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de HPLC preparativa. Se aíslan 274 mg (0,43 mmol, 74 % d. t.) de un

aceite incoloro.

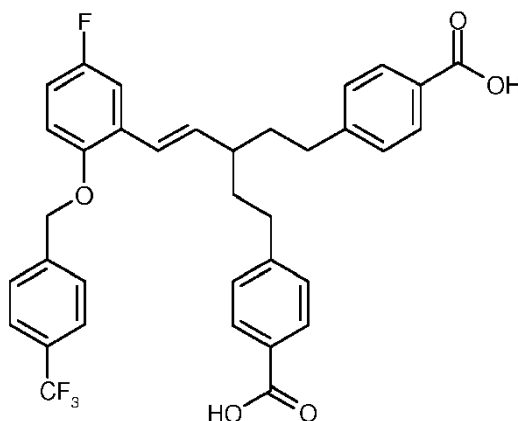
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,81 (4H, d), 7,74-7,62 (4H, m), 7,41-7,34 (1H, m), 7,29 (4H, d), 7,14-7,01 (2H, m), 6,63 (1H, d), 6,27-6,15 (1H, m), 5,24 (2H, s), 3,83 (6H, s), 2,75-2,55 (4H, m), 2,19-2,06 (1H, m), 1,85-1,73 (2H, m), 1,73-1,60 (2H, m).

5 CL-EM (Método 7): $R_t = 3,50$ min; $m/z = 635$ (M+H) $^+$.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Ácido 4-[(4E)-3-[2-(4-carboxifenil)etil]-5-(5-fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)pent-4-en-1-il]benzoico



10 Una solución de 260 mg (0,41 mmol) de 4-[(4E)-5-(5-fluoro-2-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]fenil)-3-[2-(4-(metoxicarbonil)fenil)etil]pent-4-en-1-il]benzoato de metilo en 10 ml de THF y 10 ml de agua se mezcla con 29 mg (1,23 mmol) de hidróxido de litio y se agita durante 12 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se ajusta después con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se concentra. El residuo obtenido se purifica directamente a través de HPLC preparativa. Se obtienen 182 mg (0,29 mmol, 72 % d. t.) del compuesto del título.

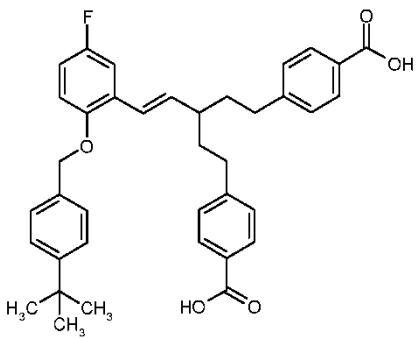
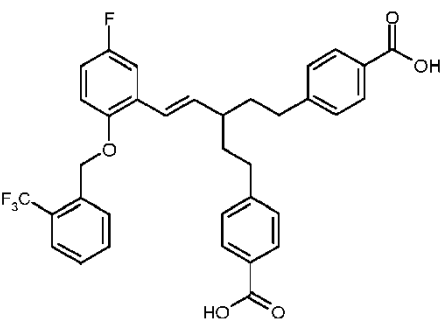
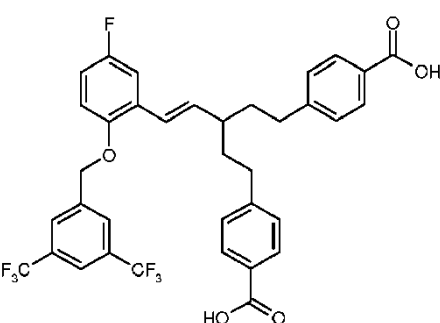
15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,80 (2H, ancho), 7,80 (4H, d), 7,75-7,64 (4H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,27 (4H, d), 7,15-7,00 (2H, m), 6,66 (1H, d), 6,28-6,18 (1H, m), 5,75 (2H, s), 2,74-2,55 (4H, m), 2,22-2,11 (1H, m), 1,85-1,72 (2H, m), 1,72-1,59 (2H, m).

CL-EM (Método 9): $R_t = 4,38$ min; $m/z = 607$ (M+H) $^+$.

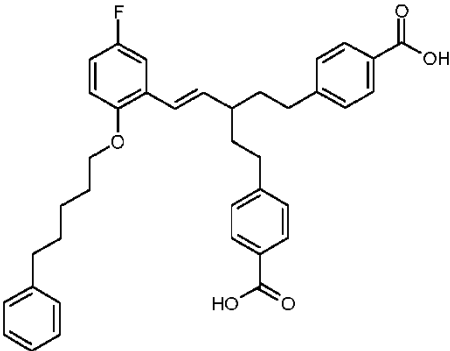
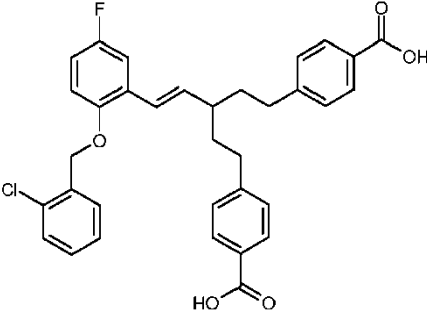
Los ejemplos expuestos en la siguiente tabla se preparan de manera análoga a la síntesis del ejemplo 1:

N.º de ejemplo	Estructura de ejemplo [producto de partida]	Datos analíticos
2		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,76 (2H, ancho), 7,82-7,80 (4H, d), 7,60-7,57 (2H, d), 7,39-7,33 (3H, m), 7,28-7,26 (4H, d), 7,12-7,01 (2H, m), 6,65-6,61 (1H, d), 6,25-6,18 (1H, m), 5,17 (2H, s), 2,71-2,50 (4H, m), 2,21-2,11 (1H, m), 1,82-1,74 (2H, m), 1,71-1,61 (2H, m).
	[partiendo de 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno y ejm. 9A]	CL-EM (Método 8): $R_t = 4,41$ min; $m/z = 623$ (M+H) $^+$.

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura de ejemplo [producto de partida]	Datos analíticos
3		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,77 (2H, ancho), 7,83-7,80 (4H, d), 7,40-7,34 (5H, m), 7,29-7,27 (4H, d), 7,14-7,10 (1H, m), 7,06-7,01 (1H, m), 6,67-6,62 (1H, d), 6,24-6,18 (1H, m), 5,09 (2H, s), 2,71-2,49 (4H, m), 2,19-2,10 (1H, m), 1,81-1,73 (2H, m), 1,70-1,63 (2H, m), 1,24 (9H, s).
	[partiendo de bromuro de 4-(terc-butil)bencilo y ejm. 9A]	CL-EM (Método 8): Rt = 4,51 min; m/z = 593 (M-H) ⁻ .
4		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,76 (2H, ancho), 7,82-7,75 (6H, m), 7,71-7,67 (1H, t), 7,60-7,56 (1H, t), 7,40-7,37 (1H, m), 7,24-7,22 (4H, d), 7,13-7,03 (2H, m), 6,60-6,56 (1H, d), 6,22-6,15 (1H, m), 5,25 (2H, s), 2,71-2,50 (4H, m), 2,10-2,08 (1H, m), 1,75-1,73 (2H, m), 1,66-1,59 (2H, m).
	[partiendo de 1-(bromometil)-2-(trifluorometil)benceno y ejm. 9A]	CL-EM (Método 8): Rt = 4,28 min; m/z = 607 (M+H) ⁺ .
5		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,75 (2H, ancho), 8,16 (2H, s), 8,06 (1H, s), 7,77-7,75 (4H, d), 7,40-7,37 (1H, m), 7,24-7,22 (4H, d), 7,15-7,05 (2H, m), 6,65-6,61 (1H, d), 6,26-6,20 (1H, m), 5,35 (2H, s), 2,68-2,49 (4H, m), 2,14-2,12 (1H, m), 1,78-1,76 (2H, m), 1,66-1,61 (2H, m).
	[partiendo de 1-(bromometil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno y ejm. 9A]	CL-EM (Método 8): Rt = 4,34 min; m/z = 675 (M+H) ⁺ .

(continuación)

N.º de ejemplo	Estructura de ejemplo [producto de partida]	Datos analíticos
6		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,78 (2H, ancho), 7,85-7,83 (4H, d), 7,34-7,29 (5H, m), 7,22-7,18 (2H, t), 7,13-7,09 (3H, m), 7,03-6,98 (2H, m), 6,60-6,55 (1H, d), 6,22-6,15 (1H, m), 3,96 (2H, t), 2,71-2,50 (6H, m), 2,14-2,12 (1H, m), 1,78-1,75 (4H, m), 1,70-1,57 (4H, m), 1,48-1,43 (2H, m).
	[partiendo del ejm. 1A y ejm. 9A]	CL-EM (Método 8): Rt = 4,54 min; m/z = 595 (M+H) ⁺ .
7		¹ H-RMN (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,77 (2H, ancho), 7,80-7,78 (4H, d), 7,62-7,60 (1H, m), 7,51-7,49 (1H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,26-7,24 (4H, d), 7,16-7,13 (1H, m), 7,08-7,03 (1H, m), 6,63-6,59 (1H, d), 6,23-6,17 (1H, m), 5,18 (2H, s), 2,67-2,50 (4H, m), 2,12-2,10 (1H, m), 1,76-1,75 (2H, m), 1,67-1,61 (2H, m).
	[partiendo de bromuro de 2-clorobencilo y ejm. 9A]	CL-EM (Método 8): Rt = 4,28 min; m/z = 571 (M-H) ⁻ .

B. Evaluación de la actividad farmacológica

La acción farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

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

- 5 Se anestesian o se sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y se desangran. Se extrae la arteria safena y se divide en anillos de 3 mm de ancho. Los anillos se montan individualmente en cada caso en un par de ganchos triangulares, abiertos en el extremo compuestos por alambre especial de 0,3 mm de grosor (Remanium®). Cada anillo se lleva con tensión previa a baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno, caliente a 37 °C de la siguiente composición: NaCl 119 mM;
- 10 KCl 4,8 mM; CaCl₂ x2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina sérica bovina al 0,001 %. La fuerza de contracción se determina con células Statham UC2, se amplifica y se digitaliza mediante transformadores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) así como se registra de manera paralela en registradores de trazo continuo. Las contracciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.

- 15 Tras varios ciclos de control (generalmente 4) se añade la sustancia que va a someterse a ensayo en cada paso posterior en dosificación creciente y se compara la altura de la contracción obtenida con la influencia de la sustancia de prueba con la altura de la contracción alcanzada en el último paso previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la contracción alcanzada en el control previo en un 50 % (valor CI₅₀). El volumen de administración convencional asciende a 5 µl. La proporción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1 %.

- 20 En la tabla 1 se menciona un resultado representativo para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 1: acción relajante vascular *in vitro*

Ejemplo n.º	CI ₅₀ [nM]
1	250

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

Los ensayos para la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante mediante los compuestos de acuerdo con la invención con y sin nitroprusiato de sodio así como con y sin el inhibidor de GCs dependiente del grupo hemo 1*H*-1,2,4-oxadiazol-(4,3-*a*)-quinoxalin-1-ona (ODQ) se realizan según el procedimiento descrito en detalle en la siguiente cita bibliográfica: M. Hoenicka, E.M.

Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", J. Mol. Med. 77 (1999), 14-23. La guanilato ciclasa libre de grupo hemo se obtiene mediante adición de Tween 20 al tampón de muestra (0,5 % en la concentración final).

La activación de la GCs mediante una sustancia de prueba se indica como estimulación de *n* veces de la actividad basal. El resultado para el ejemplo 1 está mostrado en la tabla 2:

Tabla 2: estimulación (*n* veces) de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* mediante el ejemplo 1

Concentración de ejemplo 1 [µM]	GCs que contiene grupo hemo			GCs sin grupo hemo basal
	Basal	+ DEA/NO 0,1 µM	+ ODQ 10 µM	
0,0	1,0	25,0	5,3	1,0
0,01	1,3	24,1	7,0	1,0
0,1	1,9	25,5	16,2	2,3
1	6,4	33,4	60,6	9,1
10	11,0	41,5	92,2	16,7

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

A partir de la tabla 2 es evidente que se alcanza una estimulación tanto de la enzima que contiene el grupo hemo como de la enzima libre de grupo. Además, la combinación del ejemplo 1 y 2-óxido de 2-(*N,N*-dietilamino)diazenolato (DEA/NO), un donador de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir la acción de DEA/NO no se potencia, tal como se esperaría esto en caso de un activador de GCs que actúa a través de un mecanismo dependiente del grupo hemo. Además no se bloquea la acción del activador de GCs de acuerdo con la invención mediante el inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble ODQ, sino que incluso aumenta. Por consiguiente, los resultados de la tabla 2 demuestran el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

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

Para las mediciones descritas a continuación en ratas SH despiertas se usa un sistema de telemetría que puede obtenerse en el comercio de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU..

El sistema está constituido por 3 componentes principales: (1) emisor implantable, (2) receptor que está conectado a través de un multiplexor con un (3) ordenador de adquisición de datos. El dispositivo de telemetría permite un registro continuo de la tensión arterial y frecuencia cardiaca en animales despiertos en su hábitat habitual.

Los ensayos se realizan en ratas hembras adultas, espontáneamente hipertensas (ratas SH) con un peso corporal de >200 g. Los animales de ensayo se mantienen tras la implantación del emisor individualmente en jaulas de makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a pienso convencional y agua. El ritmo de día/noche en el laboratorio de ensayo se cambia por iluminación ambiente a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la tarde.

Los emisores de telemetría usados (TAM PA-C40, DSI) se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer uso de ensayo. Los animales así equipados pueden

usarse de manera repetida tras la cicatrización de la herida y la incorporación del implante.

5 Para la implantación se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se rasura de manera espaciosa y se desinfecta el lado abdominal. Tras abrir el espacio abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición del sistema relleno de líquido por encima de la bifurcación postcraneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo para tejidos (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas. De manera postoperatoria se administra un antibiótico para la profilaxis de infecciones (tardomiocel COMP, Bayer AG, 1 ml/kg s.c.).

Procedimiento del ensayo:

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

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

20 A las ratas equipadas que viven en el dispositivo se le asigna respectivamente una propia antena de recepción (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados pueden activarse desde el exterior mediante un interruptor magnético instalado y se conectan en caso de inicio de ensayo de emisión. Las señales emitidas pueden registrarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y pueden procesarse de manera correspondiente. El depósito de los datos se realiza respectivamente en una carpeta abierta para ello que lleva el número de ensayo.

En el procedimiento convencional se miden durante cada 10 segundos de duración: (1) tensión arterial sistólica (TAS), (2) tensión arterial diastólica (TAD), (3) tensión media arterial (TAM) y (4) frecuencia cardíaca (FC).

25 El registro de los valores de medición se repite de manera controlada por ordenador en intervalos de 5 minutos. Los datos de origen recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente y se depositan en datos individuales. Otros detalles técnicos se mencionan en la documentación de la empresa productora (DSI).

30 La administración de las sustancias de prueba se realiza en el día del ensayo a las 9:00 horas. A continuación de la administración se miden los parámetros descritos anteriormente durante 24 horas. Tras finalizar el ensayo se clasifican los datos individuales recogidos con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se acepta el momento 2 horas antes de la administración de la sustancia, de modo que el registro seleccionado comprende el espacio de tiempo desde la 7:00 horas del día de ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

35 Los datos se ajustan durante un tiempo que puede fijarse previamente mediante la determinación del valor promedio (valor promedio de 15 minutos, valor promedio de 30 minutos) y se transfieren a un soporte de datos como fichero de texto. Los valores de medición así clasificados previamente y comprimidos se transfieren en hojas de Excel y se representan en forma de tabla.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

Composición:

45 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

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

Preparación:

50 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable 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, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

- 5 Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

10 **Solución administrable por vía oral:**

Composición:

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

Preparación:

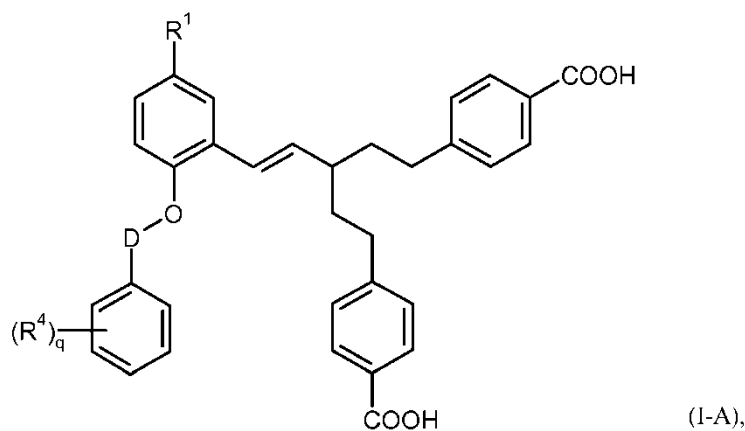
- 15 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

- 20 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 de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I-A)

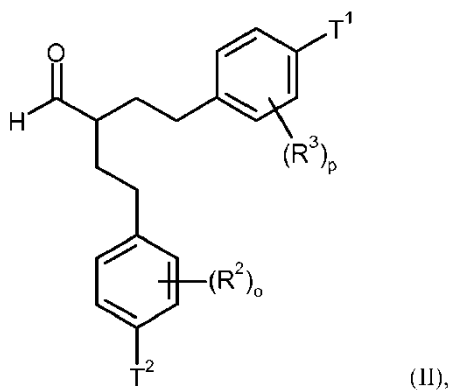


en la que

- 5 D representa alcanodiilo (C₁-C₇),
 R¹ representa hidrógeno o flúor,
 R⁴ representa un sustituyente seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,
 y
 10 q representa los números 0, 1 o 2, pudiendo ser para el caso de que el sustituyente R⁴ aparezca dos veces, sus significados iguales o distintos,

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

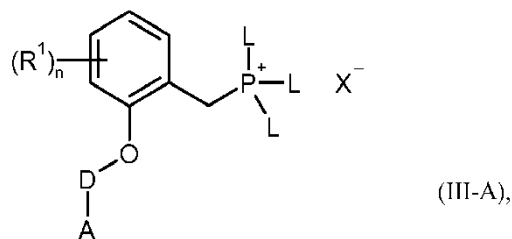
2. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-A), tal como se define en la reivindicación 1, **caracterizado porque** compuestos de fórmula (II)



15

en la que R², R³, o y p en cada caso tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y T¹ y T² son iguales o distintos y representan alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, o bien se hacen reaccionar

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

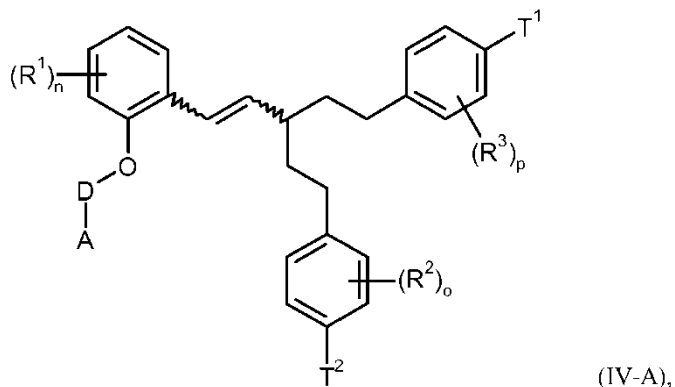


20

en la que A, D, R¹ y n en cada caso tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y

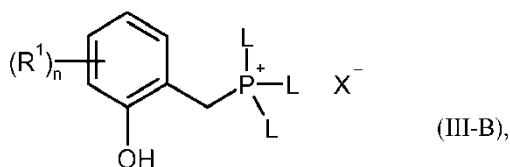
L representa fenilo u o-, m- o p-tolilo
 y
 X representa haluro o tosilato,

para dar compuestos de fórmula (IV-A)



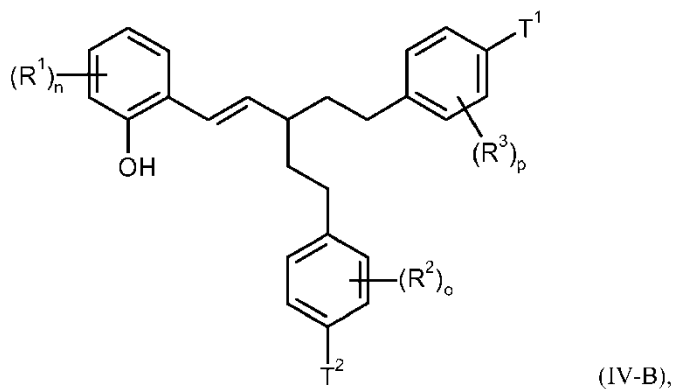
5

en la que A, D, R¹, R², R³, n, o, p, T¹ y T² en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, o se hacen reaccionar [B] en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III-B)



10

en la que R¹, n, L y X en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, en primer lugar para dar compuestos de fórmula (IV-B)



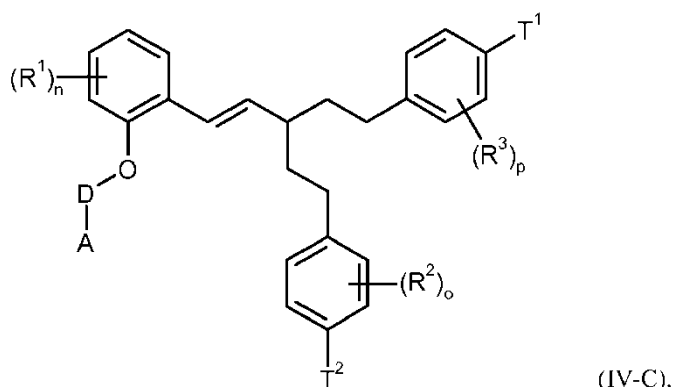
15

en la que R¹, R², R³, n, o, p, T¹ y T² en cada caso tienen los significados indicados anteriormente, y éstos se acoplan a continuación en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (V)



en la que A y D tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y Q representa un grupo saliente, tal como por ejemplo halógeno, tosilato o mesilato,

para dar compuestos de fórmula (IV-C)



en la que A, D, R¹, R², R³, n, o, p, T¹ y T² en cada caso tienen los significados indicados anteriormente,

y los compuestos resultantes de fórmulas (IV-A) o (IV-C) se transforman entonces mediante hidrólisis de los grupos éster T¹ y T² en los ácidos dicarboxílicos de fórmula (I)

- 5 y los compuestos de fórmula (I-A) se separan dado el caso según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
3. Compuesto, tal como se define en la reivindicación 1, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 4. Uso de un compuesto, tal como se define en la reivindicación 1, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
5. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con un coadyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 15 6. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en la reivindicación 1, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, estimuladores de la guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes que reducen la tensión arterial así como agentes que modifican el metabolismo lipídico.
- 20 7. Fármaco según las reivindicaciones 5 o 6 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.