

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 435**

51 Int. Cl.:
C07D 233/40 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09734043 .4**
96 Fecha de presentación: **22.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2288598**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2011**

54 Título: **Derivados de tiofeno útiles como agentes hipotensores oculares**

30 Prioridad:
24.04.2008 US 47726

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2012

73 Titular/es:
Allergan, Inc.
2525 Dupont Drive, T2-7H
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:
OLD, David, W. y
NGO, Vinh, X.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 381 435 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 tiofeno útiles como agentes hipotensores oculares

Descripción de la técnica relacionada

5 Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de numerosas afecciones hipertensivas oculares, tales como episodios hipertensivos oculares de trabeculectomía postquirúrgica y post-láser, glaucoma, y como auxiliares prequirúrgicos.

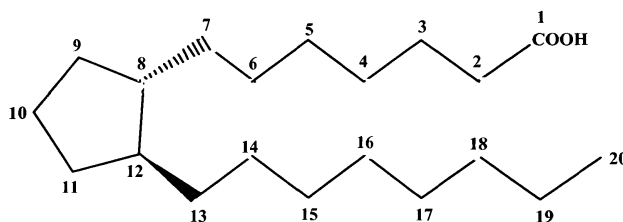
10 Glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un aumento de la presión intraocular. En base a su etiología, glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser o bien de ángulo abierto o de cierre angular agudo o crónico. El glaucoma secundario se produce por enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata aumentada.

15 Las causas subyacentes de glaucoma primario no se conocen todavía. El aumento de tensión intraocular se debe a la obstrucción de flujo de humor acuoso. En glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas aparecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma de cierre angular agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz de la parte delantera del iris contra el ángulo, y puede producir el bloqueo de la pupila y de este modo precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma de cierre angular agudo de diversos grados de gravedad.

20 El glaucoma secundario está provocado por interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior en la cámara anterior y posteriormente, en el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede evitar el escape acuoso provocando sinequia posterior completa en el abombado del iris, y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena retinal central, trauma ocular, procedimientos operativos y hemorragia intraocular.

25 Considerando todos los tipos conjuntamente, el glaucoma se produce en aproximadamente 2% de todas las personas por encima de la edad de 40 años y puede ser asintomática durante años antes de progresar hacia una pérdida rápida de visión. En los casos en los que la cirugía no está indicada, los antagonistas β -adrenoreceptores tópicos han sido tradicionalmente los fármacos de elección para el tratamiento de glaucoma.

30 Ciertos eicosanoides y sus derivados están actualmente comercialmente disponibles para uso en el tratamiento de glaucoma. Eicosanoides y derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados de ácido prostanoico que tiene la siguiente fórmula estructural:



35 Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y sustituyentes que llevan sobre el anillo alicíclico del esqueleto del ácido prostanoico. La clasificación adicional se basa en el número de enlaces no saturados en la cadena lateral indicada por los subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaglandina E_2 (PGE_2)], y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicados por α o β por ejemplo prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\beta}$).

40 Los agonistas selectivos de prostaglandina EP_2 se cree que tienen varios usos médicos. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.437.146 enseña el uso de los agonistas selectivos de prostaglandina EP_2 "para el tratamiento o prevención de inflamación y dolor en articulación y músculo (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), afección cutánea inflamatoria (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, etc.), afección ocular inflamatoria (por ejemplo, conjuntivitis, etc.), trastorno pulmonar en el que está implicada inflamación (por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad de criadores de paloma, pulmón del granjero, etc.), afección del tracto gastrointestinal asociado a inflamación (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Chrohri, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y tumescencia después de operación o lesión, pirexia, dolor y otras afecciones asociadas a inflamación, enfermedad alérgica, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjgren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes de tipo I, complicación diabética (microangiopatía diabética, retinopatía diabética,

nefropatía diabética, etc.), síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveítis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer, disfunción renal (nefritis, síndrome nefrótico, etc.), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis, etc.), disfunción gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria del intestino, etc.) coque, enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anormal tal como osteoporosis (especialmente, osteoporosis posmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia de cáncer, calculosis, litiasis (especialmente, urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis proliferativa mesangial, edema (por ejemplo edema cardíaco, edema cerebral, etc.), hipertensión tal como hipertensión maligna o similares, tensión premenstrual, cálculo urinario, oliguria tal como la provocada por insuficiencia aguda o crónica, hiperfosfaturia, o similares."

La patente de Estados Unidos N° 6.710.072 enseña el uso de agonistas de EP2 para el tratamiento o prevención de "osteoporosis, estreñimiento, enfermedades renales, disfunción sexual, calvicie, diabetes, cáncer y en trastorno de regulación inmune... diversas enfermedades patofisiológicas incluyendo infarto de miocardio agudo, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, y angina de pecho."

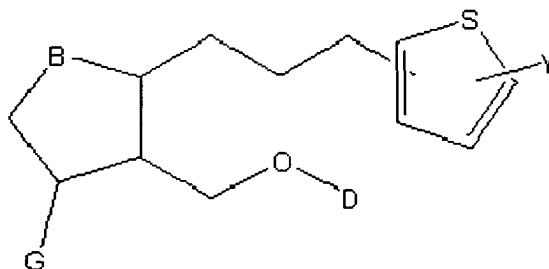
Los documentos WO 2007/115020, WO 2007/131012 y WO 2007/149829 divulgan análogos de prostaglandinas y su uso en la fabricación de un medicamento.

Sumario de la invención

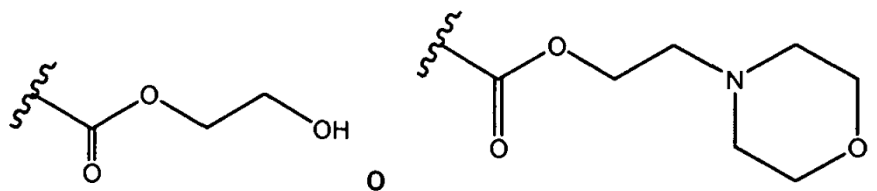
En el presente documento se divulgan compuestos útiles en el tratamiento de glaucoma, enfermedad inflamatoria del intestino, la estimulación de crecimiento de cabello, y la estimulación de la conversión de cabello velloso en cabello terminal. Los propios compuestos se describen más adelante.

Descripción de la invención

En el presente documento se divulga un compuesto de la fórmula



o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable; en la que Y es

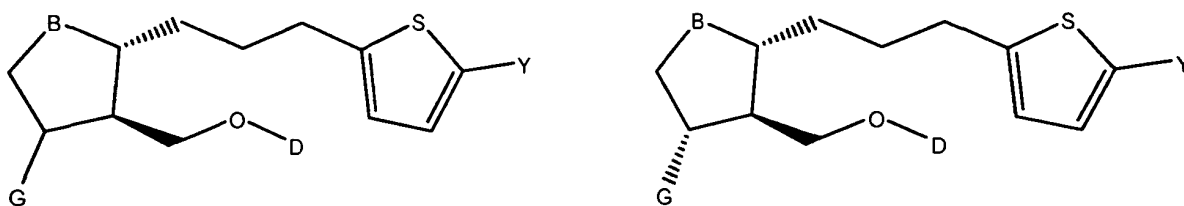


B es C=O, CH₂, CHOH, CHCl, CHF, CHBr, o CHCN;

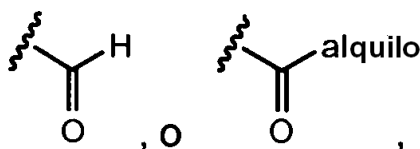
G es OH o H; y

D es fenilo sustituido.

Estos compuestos tienen varios centros quirales. Aunque todos los estereoisómeros están contemplados en el presente documento, los mostrados más adelante se cree que son particularmente útiles.



- Como se usa en el presente documento, fenilo sustituido se refiere a fenilo que tiene uno o más sustituyentes. Los sustituyentes de fenilo tienen entre 0 y 6 átomos de carbono, entre 0 y 3 átomos seleccionados independientemente entre O, S, N, F, Cl, Br, o I, y entre 0 y 15 átomos de hidrógeno. Si un sustituyente es una sal, tal como un ácido carboxílico, y está asociado a un contraión, el contraión no se cuenta como un átomo del sustituyente. Por ejemplo, $\text{CO}_2^- \text{Na}^+$ se trata por tener 1 átomo de carbono y 2 átomos de oxígeno. Sustituyentes deben ser suficientemente estables para almacenarse en una botella a temperatura ambiente en una atmósfera normal durante al menos 12 horas, o suficientemente estable para que sean útiles para cualquier propósito descrito en el presente documento. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a: hidrocarbilo, incluyendo alquilo, alquenoilo, alquinoilo, que son lineales, ramificados, o cíclicos, tales como metilo, etilo, isómeros de propilo, isómeros de butilo, y los similares; hidrocarbiloxi, incluyendo alcoxi, alquenoxi, alquinoxi; tales como $-\text{OCH}_3$, OEtilo, O-iPropilo; y los similares; acilo, es decir,



- 15 incluyendo acetilo, propanilo, y los similares; aciloxi, es decir, $-\text{O-acilo}$, incluyendo formiato, acetato, propanoato, y los similares; amino, es decir, NH_2 , $\text{NH}(\text{hidrocarbilo})$, o $\text{N}(\text{hidrocarbilo})_2$;

hidroxialquilo, que significa alquilo que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, y los similares;

CF_3 ;

- 20 F;

Cl;

Br;

I;

CN;

- 25 NO_2 ;

SO_3H , y / o

OH.

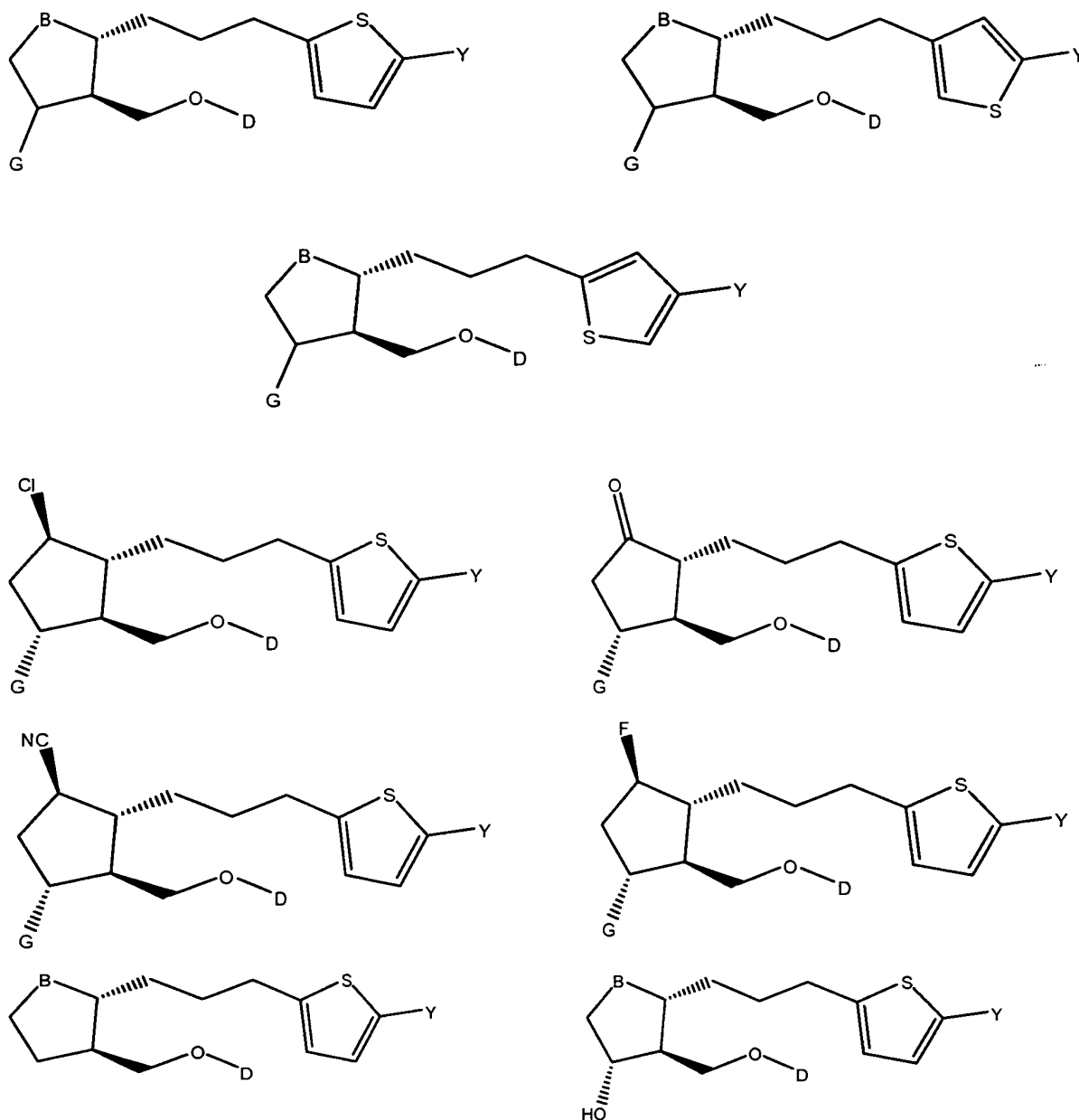
Sustituyentes sobre fenilo pueden ser iguales o diferentes.

En una realización, fenilo tiene 1, 2, o 3 sustituyentes.

- 30 En otra realización, al menos un sustituyente es alquilo C_{1-3} , Cl, o F.

En otra realización, todos los sustituyentes son alquilo C_{1-3} , Cl, F, o hidroxialquilo.

Los compuestos de las siguientes estructuras se contemplan específicamente como realizaciones individuales.



Estos compuestos son útiles para tratar glaucoma y presión intraocular elevada.

5 Para los propósitos de esta descripción, "tratar," "tratando," o "tratamiento" se refiere al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo, o fármaco en la diagnosis, cura, mitigación, tratamiento, prevención de enfermedad u otra afección indeseable.

Aplicaciones para estimular el crecimiento del cabello

10 En una realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de calvicie y / o pérdida de cabello. Alopecia (calvicie) es una deficiencia de cabello bien normal o anormal, y es principalmente un problema cosmético en seres humanos. Es una deficiencia de cabello terminal, el diámetro ancho, cabello coloreado que se observa fácilmente. Sin embargo, en la persona llamada calva, aunque existe una ausencia notable de cabello terminal, la piel no contiene cabello veloso, que es un cabello incoloro fino y puede requerir examen microscópico para determinar su presencia. Este cabello veloso es un precursor del cabello terminal.

15 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar para estimular, tal como la conversión de cabello veloso para crecer como cabello terminal, así como aumento del ritmo de crecimiento de cabello terminal. La utilidad de los compuestos descritos en el presente documento para la estimulación de crecimiento de cabello se descubrió como sigue.

En el curso de tratamiento de pacientes que tienen glaucoma, tratamiento puede ser solamente apropiado en un ojo. Dentro del curso de la práctica diaria, se descubrió que un paciente que se ha tratado con bimatoprost, un análogo de prostaglandina, desarrolló pestañas que eran más largas, más gruesas, y más llenas en el ojo tratado que en el ojo no tratado. Tras el examen, se encontró que la diferencia era muy llamativa. Las pestañas eran más
 5 largas y tenían una apariencia más llena, más completa en el ojo tratado. La apariencia de la pestaña en los párpados de los ojos tratados tendrían una apariencia completamente atractiva si representara un fenómeno bilateral. Como resultado de su naturaleza asimétrica, las pestañas largas en un lado se pueden considerar como perturbadoras desde un punto de vista cosmético. Se realiza previamente un examen sistémico como resultado del fenómeno asimétrico. Es evidente que esta apariencia alterada no era un hallazgo aislado. La comparación de los
 10 párpados del paciente que se aplicaba bimatoprost en solamente un ojo reveló cambios sutiles en las pestañas y cabellos adyacentes del lado tratado con bimatoprost en varios pacientes. Se pueden identificar diferencias definitivas para grados variables en las pestañas y cabellos adyacentes de todos los pacientes a lo que se había aplicado el fármaco en base unilateral durante más de 6 meses.

Los cambios en las pestañas eran evidentes en la inspección bruta en varios pacientes una vez que se localizó la
 15 atención en la cuestión. En aquellos con el color de cabello y pestañas de color claro, las diferencias eran solamente fácilmente observables con la ayuda de prestaciones de alto aumento e iluminación del biomicroscopio de lámpara de rendija. En el curso del examen de seguimiento de glaucoma, en general la atención se localiza en el propio ojo. Como resultado de la alta potencia de aumento necesario solamente se observa un ojo a la vez y el ojo se observa a una potencia suficientemente alta para que las pestañas no estén en el foco. A estas potencias más altas, cualquier
 20 asimetría de pestaña entre los dos ojos es probable que no sea importante excepto por comparación sistemática cuidadosa de las pestañas y cabellos adyacentes de los párpados de los dos ojos.

Los parámetros observados que conducen a la conclusión de que se produce un crecimiento de cabello más robusto en el área de tratamiento después de la administración del análogo de prostaglandina eran múltiples. Incluían aumento de la longitud de las pestañas a lo largo de la línea de pestaña normal, aumento de espesor y brillo de
 25 pestañas, aumento de cabellos terminales de tipo pestaña auxiliares en áreas transitorias adyacentes a las áreas de crecimiento de pestañas normal, aumento de cabellos terminales de tipo pestaña auxiliares en el área cantal media y lateral, aumento de la pigmentación de las pestañas, aumento de números, y longitud, así como aumento de brillo, y espesor del área fina de sobre la piel del párpado adyacente, y finalmente, aumento de angulación perpendicular de las pestañas y cabellos terminales de tipo pestaña. La conclusión de que el crecimiento de cabello se estimula por análogos de prostaglandina tal como bimatoprost de este modo no apoya ninguna evidencia de una diferencia en un único parámetro, sino que se basa en múltiples parámetros de aparición de cabello en las áreas tratadas contra control en muchos sujetos.

Los compuestos descritos en el presente documento son análogos de prostaglandina y por lo tanto tienen actividades similares a las de bimatoprost, contienen similitudes estructurales, y por lo tanto se espera que estimulen crecimiento de cabello y estimulación de la conversión de cabello velloso en cabello terminal. En una
 35 realización, los compuestos descritos en el presente documento y sus profármacos se pueden usar para la estimulación de crecimiento de cabello. Como se usa en el presente documento, crecimiento de cabello incluye el cabello asociado al cuero cabelludo, cejas, párpados, barba, y otras áreas de la piel de animales.

En una realización, el compuesto se mezcla con un vehículo o portador dermatológicamente compatible. El vehículo, que se puede emplear para preparar las composiciones como se describe en el presente documento, puede comprender, por ejemplo, soluciones acuosas tales como por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas, soluciones oleosas, o pomadas. El vehículo además puede contener conservantes dermatológicamente compatibles tales como por ejemplo, cloruro de benzalconio, tensioactivos tales como por ejemplo, polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metil celulosa, poli alcohol vinílico, polivinil pirrolidona y ácido hialurónico; éstos se pueden usar para
 45 incrementar la viscosidad. Además, también es posible usar inserciones de fármaco solubles o insolubles cuando el fármaco se va a administrar.

En una realización, se pueden formular composiciones dermatológicas para el tratamiento tópico para la estimulación de crecimiento de cabello que comprende una cantidad de estimulación de crecimiento de cabello eficaz de uno o más compuestos como se ha definido anteriormente y un vehículo dermatológicamente compatible.
 50 Las cantidades eficaces de los compuestos activos se pueden determinar por los expertos en la técnica, pero variará dependiendo del compuesto empleado, frecuencia de aplicación y resultado deseado. El compuesto en general variará entre aproximadamente 0,0000001 y aproximadamente 50% en peso de la composición dermatológica. Preferiblemente, el compuesto variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 50% en peso de la composición dermatológica total, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30% en peso de la composición.
 55

En una realización, la aplicación de los presentes compuestos para estimulación de crecimiento de cabello encuentra aplicaciones en especies de mamíferos, incluyendo tanto seres humanos como animales. En seres humanos, los compuestos descritos en el presente documento se pueden aplicar por ejemplo, al cuero cabelludo, barba de la cara, cabeza, área púbica, labio superior, cejas, y cejas. En animales criados por sus pieles, por ejemplo, visón, los compuestos descritos en el presente documento se pueden aplicar sobre la superficie entera del cuerpo para mejorar la superficie entera del cuerpo para mejorar la piel global por razones comerciales. El procedimiento
 60

también se puede usar por razones cosméticas en animales, por ejemplo, aplicarse a la piel de perros y gatos que tienen zonas calvas debido a sarna u otras causas que provocan un grado de alopecia.

5 Las composiciones farmacéuticas contempladas para la estimulación de crecimiento de cabello incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para la acción tópica y local. El término "tópico" como se emplea en el presente documento se refiere al uso de un compuesto, como se describe en el presente documento, incorporado en un vehículo farmacéutico adecuado, y se aplica al sitio de aclarado de cabello o calvicie para ejercer acción local. De acuerdo con lo anterior, tales composiciones tópicas incluyen las formas farmacéuticas en las que el compuesto se aplica externamente por contacto directo con la piel a tratar. Las formas farmacéuticas convencionales para este propósito incluyen pomadas, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, gelatinas, pulverizaciones, aerosoles, y 10 los similares, y se pueden aplicar en parches o apósitos impregnados dependiendo de la parte de cuerpo a tratar. El término "pomada" abarca formulaciones (incluyendo cremas) que tienen bases oleaginosas, solubles en agua y de tipo emulsión, por ejemplo, vaselina, lanolina, polietileno glicoles, así como mezclas de éstas.

Típicamente, los compuestos se pueden aplicar de forma repetida durante el período de tiempo sostenido tópicamente en la parte del cuerpo a tratar, por ejemplo, los párpados, cejas, piel o cuero cabelludo. El régimen de 15 dosificación preferido en general implicará la administración regular, tal como diaria, durante un período de tratamiento de al menos un mes, más preferiblemente al menos tres meses, y lo más preferiblemente, al menos seis meses.

Para uso tópico en los párpados o cejas, los compuestos activos se pueden formular en soluciones acuosas, cremas, pomadas, o aceites que muestran osmolaridad fisiológicamente aceptable por adición de tampones y 20 sales farmacéuticamente aceptables. tales formulaciones pueden o no pueden, dependiendo del dispensador, contienen conservantes tales como cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorobutanol, ácidos parahidroxibenzoicos y sales fenilmercuríicas tales como nitrato, cloruro, acetato, y borato, o antioxidantes, así como aditivos tal como EDTA, sorbitol, ácido bórico y los similares como aditivos. además, particularmente las soluciones acuosas pueden 25 contener agentes que incrementan la viscosidad tales como polisacáridos, por ejemplo, metilcelulosa, mucopolisacáridos, por ejemplo, ácido hialurónico y sulfato de condroitina, o poli alcohol, por ejemplo, alcohol polivinílico. También se pueden emplear diversos geles y matrices de liberación lenta así como inserciones oculares solubles e insolubles, por ejemplo, basados en sustancias que forman en *situ* geles. Dependiendo de la formación y compuesto real a usar, se pueden emplear diversas cantidades del fármaco y diferentes regímenes de dosificación. 30 Típicamente, la cantidad diaria del compuesto para tratamiento del párpado puede ser aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg por párpado.

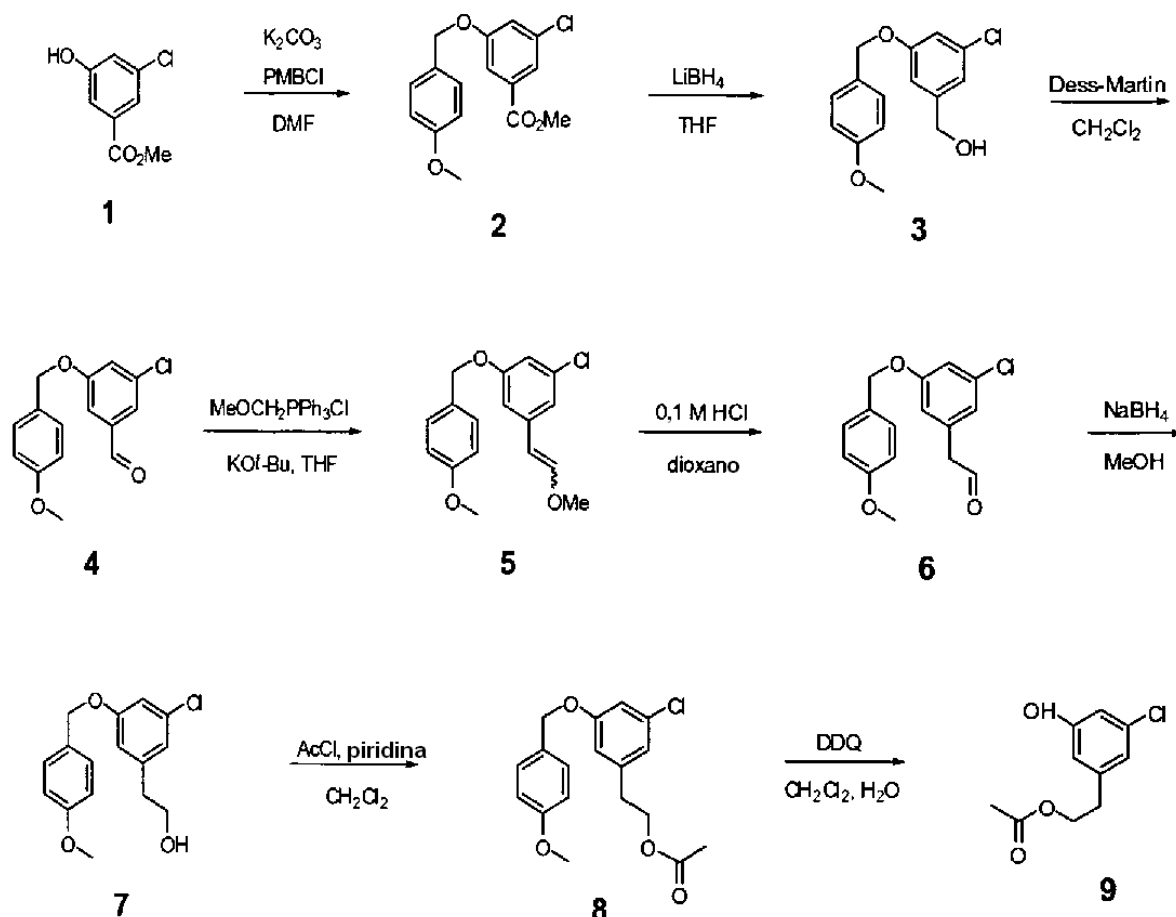
Para uso tópico en la piel y cuero cabelludo, el compuesto se puede formular de manera ventajosa usando pomadas, cremas, linimentos o parches como un vehículo del ingrediente activo. También, estas formulaciones pueden o no pueden contener conservantes, dependiendo del dispensador y de la naturaleza de uso. Tales 35 conservantes incluyen los mencionados anteriormente, y ácido metil-, propil-, o butil- parahidroxibenzoico, betaína, clorhexidina, cloruro de benzalconio, y los similares. También se pueden usar diversas matrices para la administración de liberación lenta. Típicamente, la dosis a aplicar sobre cuero cabelludo está en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg al día, más preferiblemente aproximadamente 1 ng a aproximadamente 10 mg al día, y lo más preferiblemente aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1 mg al día 40 dependiendo del compuesto y la formulación. Para lograr la cantidad diaria de medicación dependiendo de formulación, el compuesto se puede administrar una vez o varias veces al día con o sin antioxidantes.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto descrito en el presente documento. Las formulaciones tópicas en general pueden comprender un vehículo, codisolvente, emulsionante, potenciador de penetración, sistema conservante y emoliente farmacéutico,

45 La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada es bien conocida por los expertos en la técnica.

Procedimientos de síntesis

Esquema 1



Etapa 1. Protección de fenol 1 para proporcionar éter 2

- 5 Se añadieron carbonato de potasio (4,3 g, 31,1 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (2,02 ml, 14,9 mmol) a una solución de fenol 1 (véase la solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006, incorporada por referencia en el presente documento, 2,30 g, 12,3 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla se calentó a 100 °C. Después de 3 horas la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (200 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua adicional
- 10 (100 ml) y salmuera (50 ml). Se secó después la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (20% de EtOAc/hexano) produjo 3,25 g (86%) del éter 2.

Etapa 2. Reducción de 2 para proporcionar 3

- 15 Una solución de éter 2 (3,25 g, 10,6 mmol) en THF (17 ml) se añadió mediante jeringa a una solución de $LiBH_4$ (0,346 g, 15,9 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a 80 °C durante toda una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua, se diluyó con ácido cítrico acuoso al 5% (100 ml) y se extrajo con EtOAc (75 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 2,91 g (99%) de alcohol 3.

- 20 Etapa 3. Oxidación de 3 para proporcionar 4

Una solución de alcohol 3 (2,50 g, 8,97 mmol) en CH_2Cl_2 (125 ml) se añadió a una solución de Dess-Martin peryodinano (4,57 g, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 (125 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente la reacción se repartió entre agua (500 ml) y CH_2Cl_2 (300 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x

250 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml) después se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 2.42 g (97%) de aldehído **4**.

Etapa 4. Reacción Wittig de **4** para proporcionar **5**

- 5 Terc-butóxido de potasio (2,54 g, 22,6 mmol) se añadió a una solución de cloruro metoximetiltrifenilfosfonio (3,72 g, 10,8 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos a 0 °C, se añadió una solución de aldehído **4** (2,5 g, 9,03 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. La reacción se inactivó a 0 °C por la adición lenta de H_2O después se repartió entre HCl acuoso al 10% (95 ml) y EtOAc (100 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml) después se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (40% de EtOAc/hexano) proporcionó 2,70 g (98%) de enol éter **5**.

Etapa 5. Hidrólisis de **5** para proporcionar **6**

- 15 M HCl acuoso (2,84 ml, 0,28 mmol) se añadió a una solución de enol éter **5** (2,70 g, 8,86 mmol) en dioxano (90 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 60 °C durante 2.5 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (300 ml) y CH_2Cl_2 (300 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera después se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 812 mg (32%) de aldehído **6**.

Etapa 6. Reducción de **6** para proporcionar **7**

- 25 Borohidruro de sodio (159 mg, 4.20 mmol) se añadió a una solución de aldehído **6** (812 mg, 2,79 mmol) en MeOH (34 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó por la adición lenta de agua. La mezcla después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (50% de EtOAc/hexano) proporcionó 816 mg (99%) de alcohol **7**.

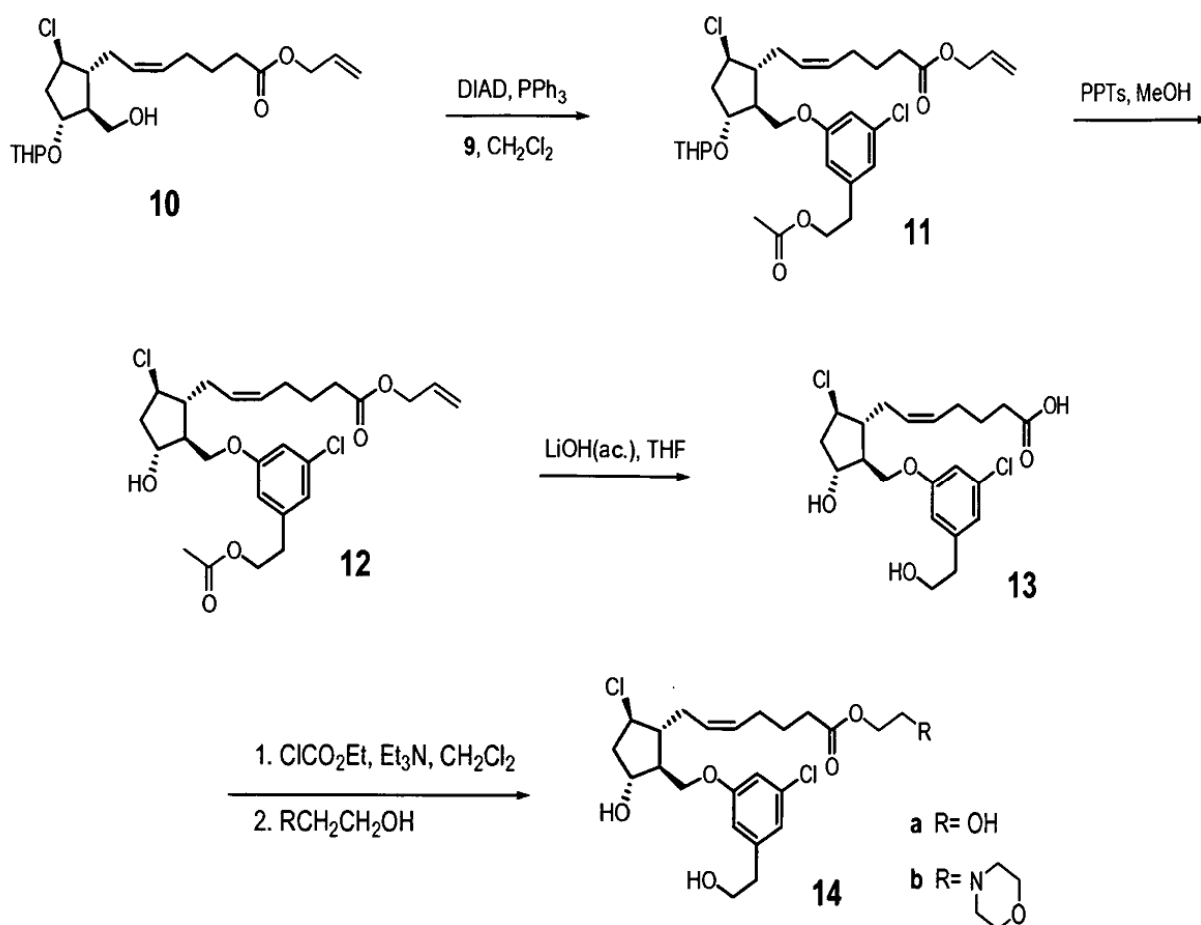
Etapa 7. Protección de **7** para proporcionar **8**

- 30 Piridina (247 μl , 3,05 mmol) y cloruro de acetilo (216 μl , 3,04 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de alcohol **7** (816 mg, 2,79 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml). Después de 5 min, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml) y CH_2Cl_2 (150 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de EtOAc/hexano) proporcionó 850 mg (91 %) de acetato **8**.

- 35 Etapa 8. Desprotección de **8** para proporcionar **9**

- 40 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 814 mg, 3,59 mmol) se añadió a una mezcla de éter **8** (400 mg, 1,19 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) y H_2O (0,45 ml) a 0 °C. Después de 1 hora a 0 °C la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera después se secó (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 80 mg (31 %) de compuesto **9**.

Esquema 2

Etapa 1. Reacción de Mitsunobu de **9** y **10** para proporcionar **11**

- 5 Trifenilofosfina (98 mg, 0,37 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 58 μ l, 0,30 mmol) se añadieron de manera secuencial a una solución de alcohol **10** (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2010; 100 mg, 0,25 mmol) y fenol **9** (preparación 1, 80 mg, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (20% de EtOAc/hexano) proporcionó 108 mg (72%) de aril éter **11**.

Etapa 2: Desprotección de **11** para proporcionar **12**.

- 15 p-tolueno sulfonato de piridinio (PPTs, 4,7 mg, 0,019 mmol) se añadió a una solución de **11** (108 mg, 0,18 mmol) en metanol (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución se calentó a 40 °C durante 5 h, después se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (50% de EtOAc/ hexano) proporcionó 53 mg (57%) de alcohol **12**.

Etapa 3: Hidrólisis de **12** para proporcionar **13**

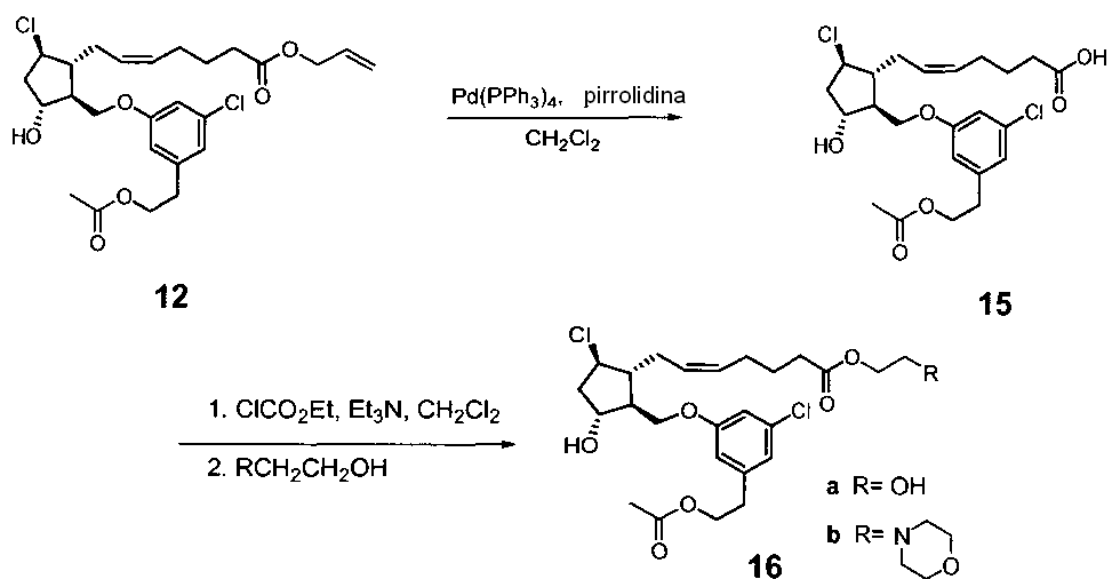
- 20 Hidróxido de litio (0,15 ml de una solución acuosa 1,0 M, 0,15 mmol) se añadió a una solución de éster **12** (13 mg, 0,025 mmol) en THF (0,13 ml). Después de 2 horas temperatura ambiente, la reacción se repartió entre 10% de HCl acuoso (3 ml) y EtOAc (7 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 7 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en

Etapa 4: **13** para proporcionar **14a** y **14b**

Compuesto **14a**. Trietilamina y cloroformiato de etilo se añaden de manera secuencial a una solución de compuesto **13** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y etilen glicol. Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O y CH_2Cl_2 . Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x). La fase orgánica combinada se lava con 1 N HCl después se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a vacío. Purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) produce el compuesto **14a**.

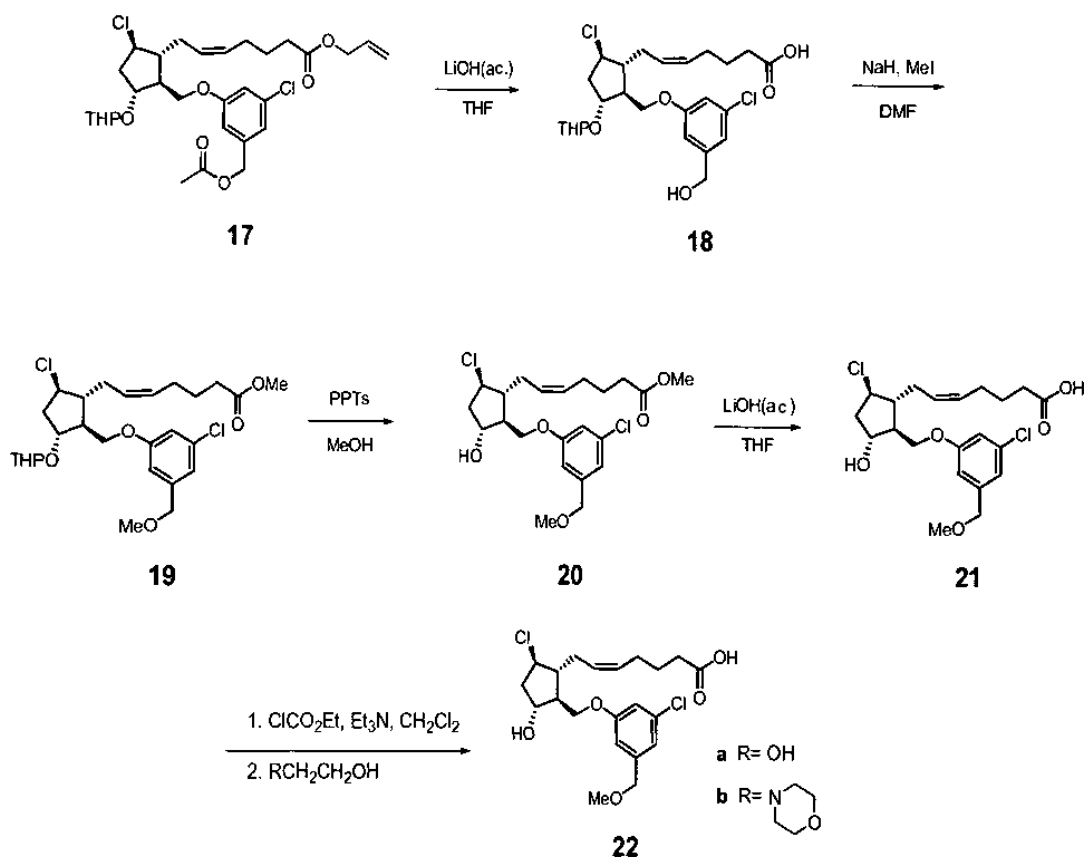
Compuesto **14b**. Trietilamina y cloroformiato de etilo se añaden secuencialmente a una solución de compuesto **13** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y 4-(2-hidroxiethyl)-morfina. Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H_2O and CH_2Cl_2 . Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2x). La fase orgánica combinada se lava con 1 N HCl después se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de $\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) produce el compuesto **14b**.

Esquema 3



Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,017 mmol) y pirrolidina (14 μl , 0,17 mmol) se añadieron de manera secuencial a una solución de alil éster **12** (30 mg, 0,058 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). Después de 5 min la mezcla de reacción se repartió entre HCl acuoso 1,0 M (5 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (60% de EtOAc/hexano) proporcionó 9 mg (33%) de compuesto **15**. Compuesto **16a** y **16b** se pueden preparar de acuerdo con Etapa 4 del esquema 2.

Esquema 4

Etapa 1. Hidrólisis de **17** para proporcionar **18**

- 5 Éster **17** (véase la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006; 200 mg, 0,343 mmol) se convirtió en 140 mg (57%) de hidroxi-ácido **18** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 2, etapa 3.

Etapa 2. Dimetilación de **18** para proporcionar **19**

- 10 Una solución de hidroxi-ácido **18** (54 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro de litio (11 mg de una suspensión al 60% en peso, 0,28 mmol) en DMF (0,5 ml). Después se añadió yodometano (67 μ l, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se repartió entre agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos \rightarrow \square EtOAc, gradiente) proporcionó 50 mg (88%) de **19**.

Etapa 3. Desprotección de **19** para proporcionar **20**

- 15 Acetal **19** (50 mg, 0,094 mmol) se convirtió en 23 mg (55%) de alcohol **20** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 2, etapa 2.

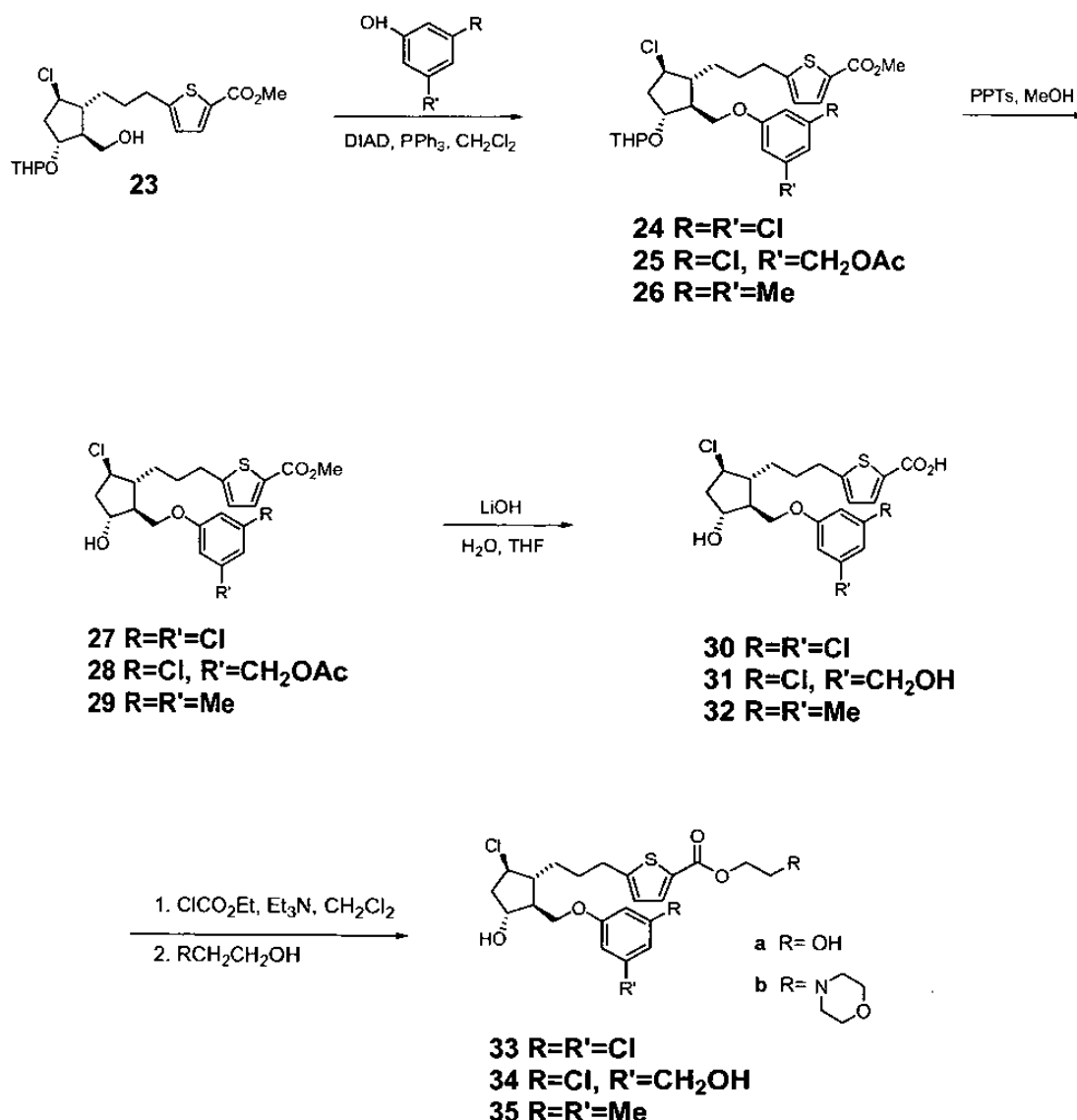
Etapa 4. Hidrólisis de **20** para proporcionar **21**

Éster **20** (23 mg, 0,052 mmol) se convirtió en 13 mg (58%) de compuesto **21** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 2, etapa 3.

- 20 Etapa 5. **21** para proporcionar **22a** y **22b**

Compuesto **21** se puede convertir en los compuestos **16a** y **16b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

Esquema 5

Etapa 1. Reacción de Mitsunobu de **23** para proporcionar **24**

5 Trifenilofosfina (38 mg, 0,14 mmol) y DIAD (23 μ l, 0,12 mmol) se añadieron a una solución de alcohol **23** (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006, incorporada por referencia en el presente documento; 40 mg, 0,096 mmol) y 3,5-diclorofenol (23 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano \rightarrow \square EtOAc, gradiente) proporcionó 20 mg (37%) de **24**.

Etapa 2. Desprotección de **24** para proporcionar **27**

15 p-toluenosulfonato de piridinio (PPTs, 1 mg, 0,004 mmol) se añadió a una solución de **24** (20 mg, 0,036 mmol) en metanol (0,35 ml) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 40 °C durante toda una noche, después se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano \rightarrow \square EtOAc, gradiente) proporcionó 10 mg (59%) de **27**.

Etapa 3. Hidrólisis de **27** para proporcionar **30**

Ester **27** (10 mg, 0,021 mmol) se convirtió en 3 mg (31 %) de compuesto **30** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 2, etapa 3 con las siguientes modificaciones: la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de MeOH/ CH₂Cl₂).

5 Etapa 4. **30** para proporcionar **33a** y **33b**

Compuesto **30** se puede convertir en los compuestos **33a** y **33b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

Etapa 1.

10 Ester **28** (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 30 mg, 0,058 mmol) se convirtió en 13 mg (49%) de compuesto **31** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 3 (anterior).

Etapa 2. **31** para proporcionar **34a** and **34b**

Compuesto **31** se puede convertir en los compuestos **34a** y **34b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

Etapa 1. Reacción de Mitsunobu de **23** para proporcionar **26**

15 Trifenilfosfina (47 mg, 0,18 mmol) y DIAD (27 µl, 0,14 mmol) se añadieron a una solución de alcohol **23** (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 50 mg, 0,12 mmol) y 3,5-dimetilfenol (17 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice
20 (hexano → □EtOAc, gradiente) proporcionó 53 mg (85%) de **26**.

Etapa 2. Desprotección de **26** para proporcionar **29**

Acetal **26** (53 mg, 0,10 mmol) se convirtió en 37 mg (83%) de alcohol **29** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 2 (anterior).

Etapa 3. Hidrólisis de **29** para proporcionar **32**

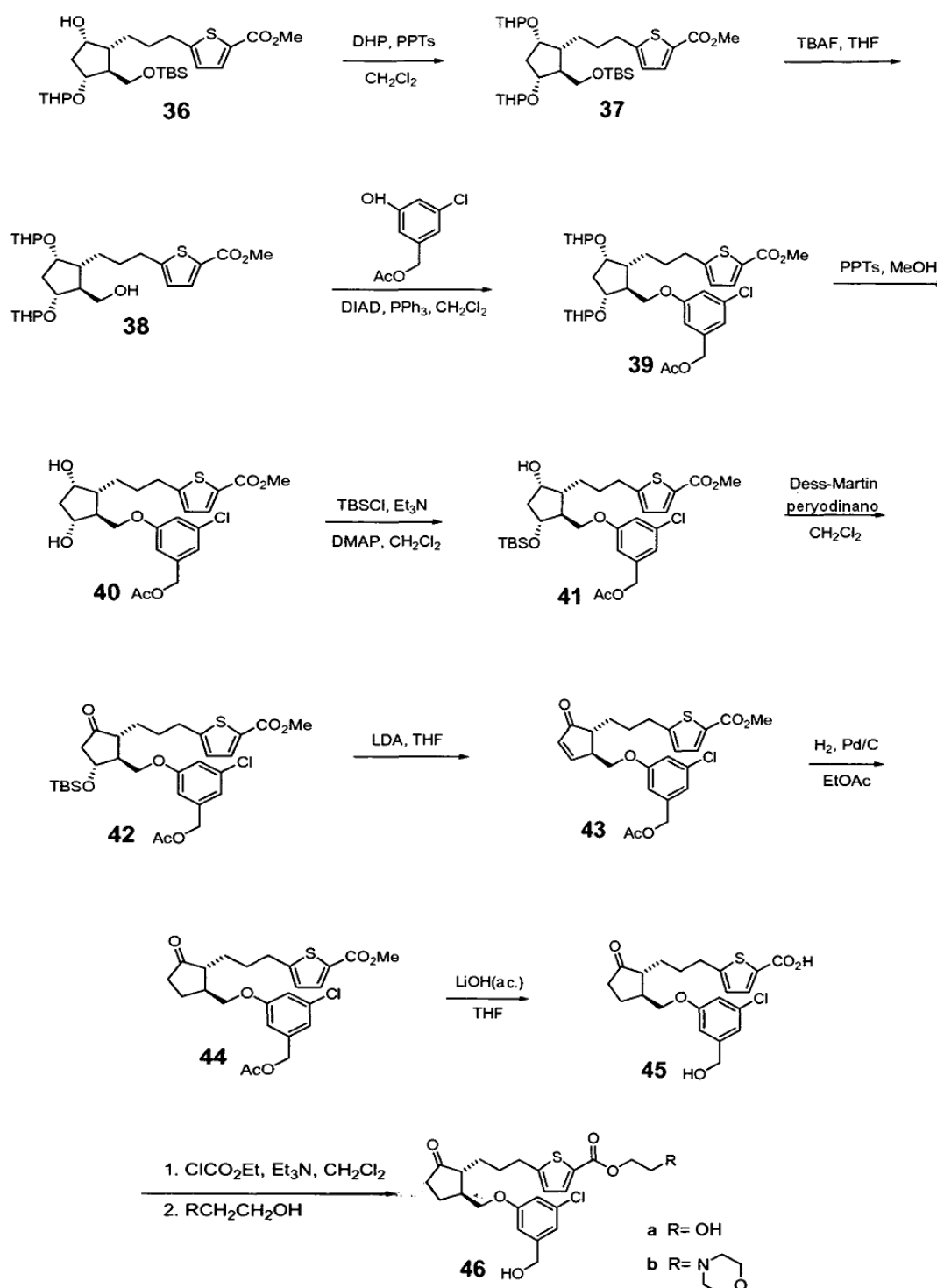
25 Ester **29** (37 mg, 0,085 mmol) se convirtió en 15 mg (42%) de compuesto **32** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 2, etapa 3 con las siguientes modificaciones: la reacción se agitó durante 18 horas a 40 °C, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de MeOH/ CH₂Cl₂).

Etapa 4. **32** para proporcionar **35a** y **35b**

Compuesto **32** se puede convertir en los compuestos **35a** y **35b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

30

Esquema 6

Etapa 1. Protección de **36** para proporcionar **37**

- 5 Dihidropirano (391 μl , 4,29 mmol) y PPTs (50 mg, 0,20 mmol) se añadieron a una solución de alcohol **37** (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/805,285, presentada el 20 de junio de 2006; 550 mg, 1,07 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante toda una noche, después se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano \rightarrow \square EtOAc, gradiente) proporcionó 550 mg (86%) de **37**.

Etapa 2. Desililación de **37** para proporcionar **38**

Fluoruro de tetrabutilamonio (2.51 ml de una solución en THF 1.0 M, 2.51 mmol) se añadió a una solución de **37** (500 mg, 0,84 mmol) en THF (7,6 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua (10ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano → □ EtOAc, gradiente) proporcionó 393 mg (97%) de **38**.

Etapa 3. Mitsunobu de **38** para proporcionar **39**

Alcohol **38** (437 mg, 0,91 mmol) y acetato de 3-cloro-5-hidroxibencilo (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006; 218 mg, 1,09 mmol) se convirtieron en 350 mg (58%) de aril éter **39** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 1.

Etapa 4. Desprotección de **39** para proporcionar **40**

Bis-acetal **39** (350 mg, 0,53 mmol) se convirtió en 150 mg (57%) de diol **40** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 2.

15 Etapa 5. Monosililación de **40** para proporcionar **41**

Trietilamina (63 µl, 0,45 mmol), dimetilaminopiridina (7 mg, 0,057 mmol), y cloruro de terc-butildimetilsililo (50 mg, 0,33 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de **41** (150 mg, 0,30 mmol) en CH₂Cl₂ (1,5 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) proporcionó 90 mg (49%) de **41**.

Etapa 6. Oxidación de **41** para proporcionar **42**

Dess-Martin peryodinano (75 mg, 0,18 mmol) se añadió a una solución de **41** (90 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (7,35 ml) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH₂Cl₂ (10 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano → □ EtOAc, gradiente) proporcionó 80 mg (89%) de cetona **42**.

Etapa 7. Eliminación de **42** para proporcionar **43**

Una solución de diisopropilamido de litio (0.41 ml de una solución 2,0 M en heptano-THF-etilbenceno, 0,82 mmol) se añadió a una solución de **42** (80 mg, 0,13 mmol) en THF (2,3 ml) a - 78 °C. Después de 90 minutos a - 78 °C, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por la adición de HCl acuoso (15 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) proporcionó 40 mg (64%) de enona **43**.

Etapa 8. Hidrogenación de **43** para proporcionar **44**

Paladio sobre carbono (10 % en peso, 8 mg) se añadió a una solución de enone **43** (40 mg, 0,084 mmol) en EtOAc (1,6 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno mediante evacuación y relleno con hidrógeno (5x) y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, lavando con EtOAc, y el filtrado se concentró a vacío produciendo 31 mg (77%) de cetona saturada **44**.

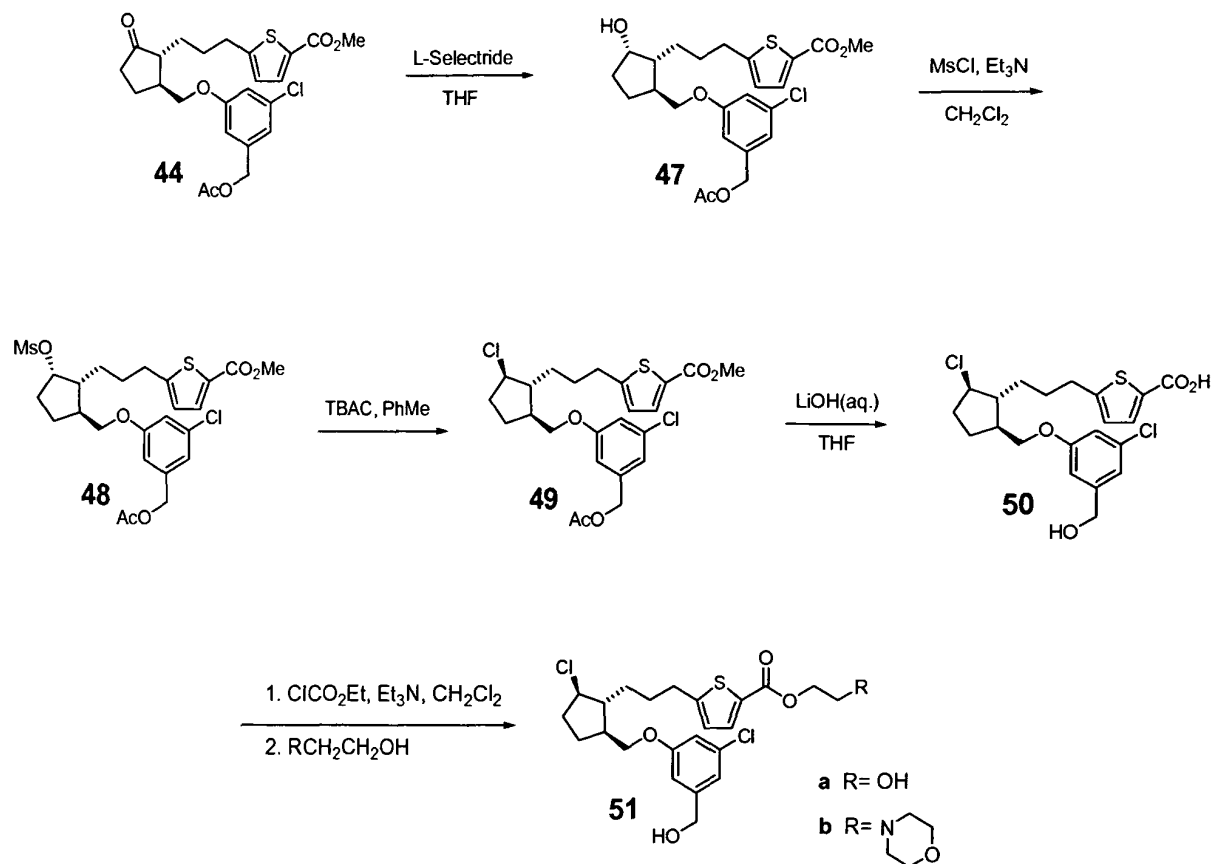
Etapa 9. Hidrólisis de **44** para proporcionar **45**

Ester **44** (5 mg, 0,010 mmol) se convirtió en 3,5 mg (79%) de compuesto **45** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 3.

45 Etapa 10. **45** para proporcionar **46a** y **46b**

Compuesto **45** se puede convertir en los compuestos **46a** y **46b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

Esquema 7

Etapa 1. Reducción de **44** para proporcionar **47**

Una solución de L-selectride (74 μl de una solución 1,0 M en THF, 0,074 mmol) se añadió a una solución de **44** (26 mg, 0,054 mmol) en THF (1,8 ml) a -78°C . Después de 1 hora a -78°C , se añadió L-selectride adicional (108 μl , 0,108 mmol). Después de 5 horas a -78°C , la reacción se inactivó por la adición de 3% de H_2O_2 acuosa (1,5 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano \rightarrow \square EtOAc, gradiente) proporcionó 13 mg (50%) de alcohol **47**.

Etapa 2. Mesilación de **47** para proporcionar **48**

Trietilamina (5,6 μl , 0,040 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,6 μl , 0,033 mmol) se añadieron de manera secuencial a una solución de **47** (13 mg, 0,027 mmol) en CH_2Cl_2 (0,2 ml) a 0°C , y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío produciendo 15 mg (99%) de mesilato **48**.

Etapa 3. Conversión de **48** en cloruro **49**

Cloruro de tetrabutilamonio (38 mg, 0,14 mmol) se añadió a una solución de **48** (15 mg, 0,027 mmol) en tolueno (0,27 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. La mezcla enfriada se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano \rightarrow \square EtOAc, gradiente) proporcionó 5 mg (37%) de cloruro **49**.

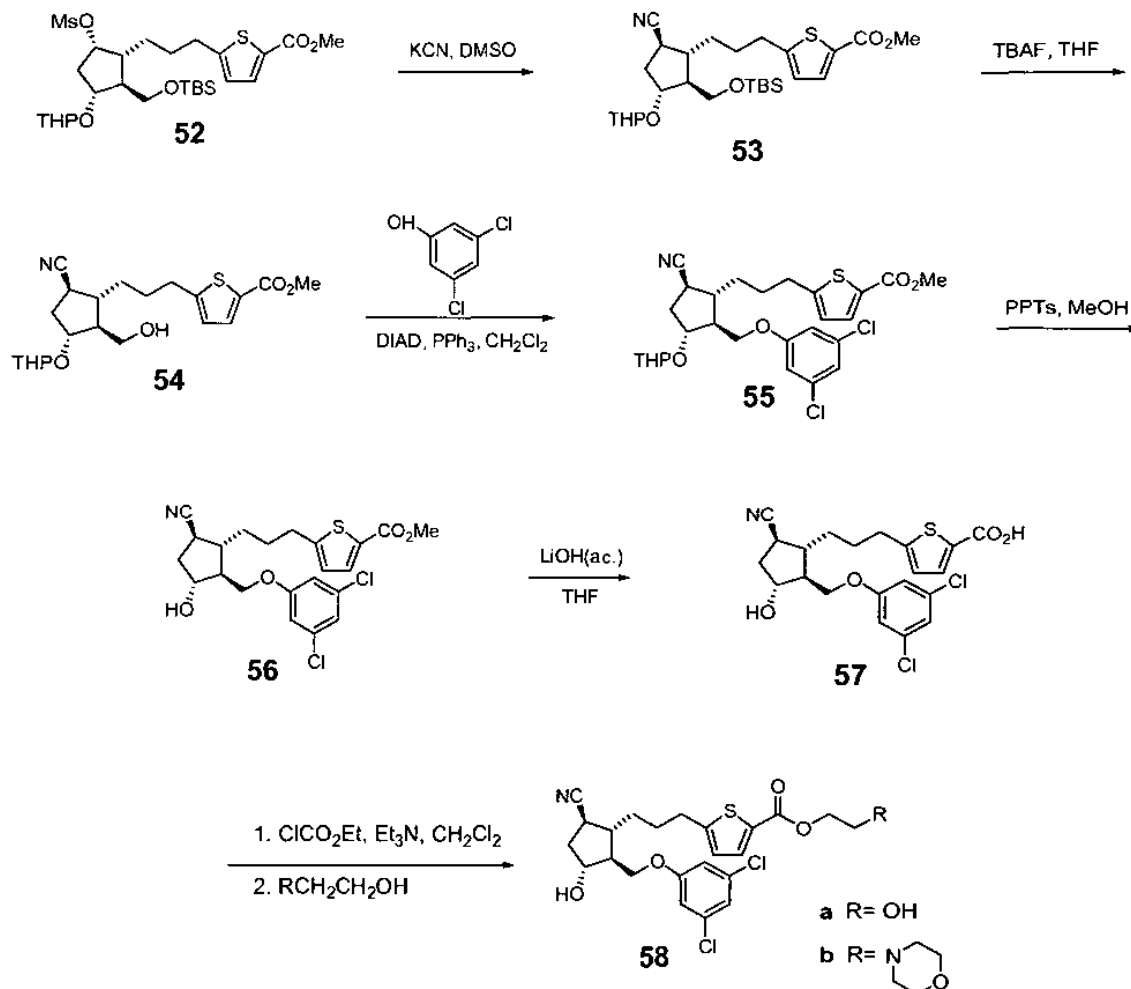
Etapa 4. Hidrólisis de **49** para proporcionar **50**

éster **49** (5 mg, 0,010 mmol) se convirtió en 1 mg (23%) de compuesto **50** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 3.

Etapa 5. **50** para proporcionar **51a** y **51b**

Compuesto **50** se puede convertir en los compuestos **51a** y **51b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

Esquema 8



Etapa 1. Conversión de **52** para proporcionar nitrilo **53**

- 5 Cianuro de potasio (569 mg, 8,74 mmol) se añadió a una solución de mesilato **52** (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 2,10 g, 3,55 mmol) en DMSO (97 ml). La mezcla se calentó a 65 °C durante 18 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano → □EtOAc, gradiente) proporcionó 270 mg (15%) de nitrilo **53**.

Etapa 2. Desililación de **53** para proporcionar **54**

Silil éter **53** (270 mg, 0,52 mmol) se convirtió en 150 mg (71 %) de alcohol **54** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 6, etapa 2.

Etapa 3. Mitsunobu de **54** para proporcionar **55**

- 15 Alcohol **54** (50 mg, 0,12 mmol) y 3,5-diclorofenol (24 mg, 0,15 mmol) se convirtieron en 50 mg (74%) de aril éter **55** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 1.

Etapa 4. Desprotección de **55** para proporcionar **56**

Acetal **55** (50 mg, 0,090 mmol) se convirtió en 20 mg (47%) de alcohol **56** de acuerdo con el procedimiento del

Esquema 5, etapa 2.

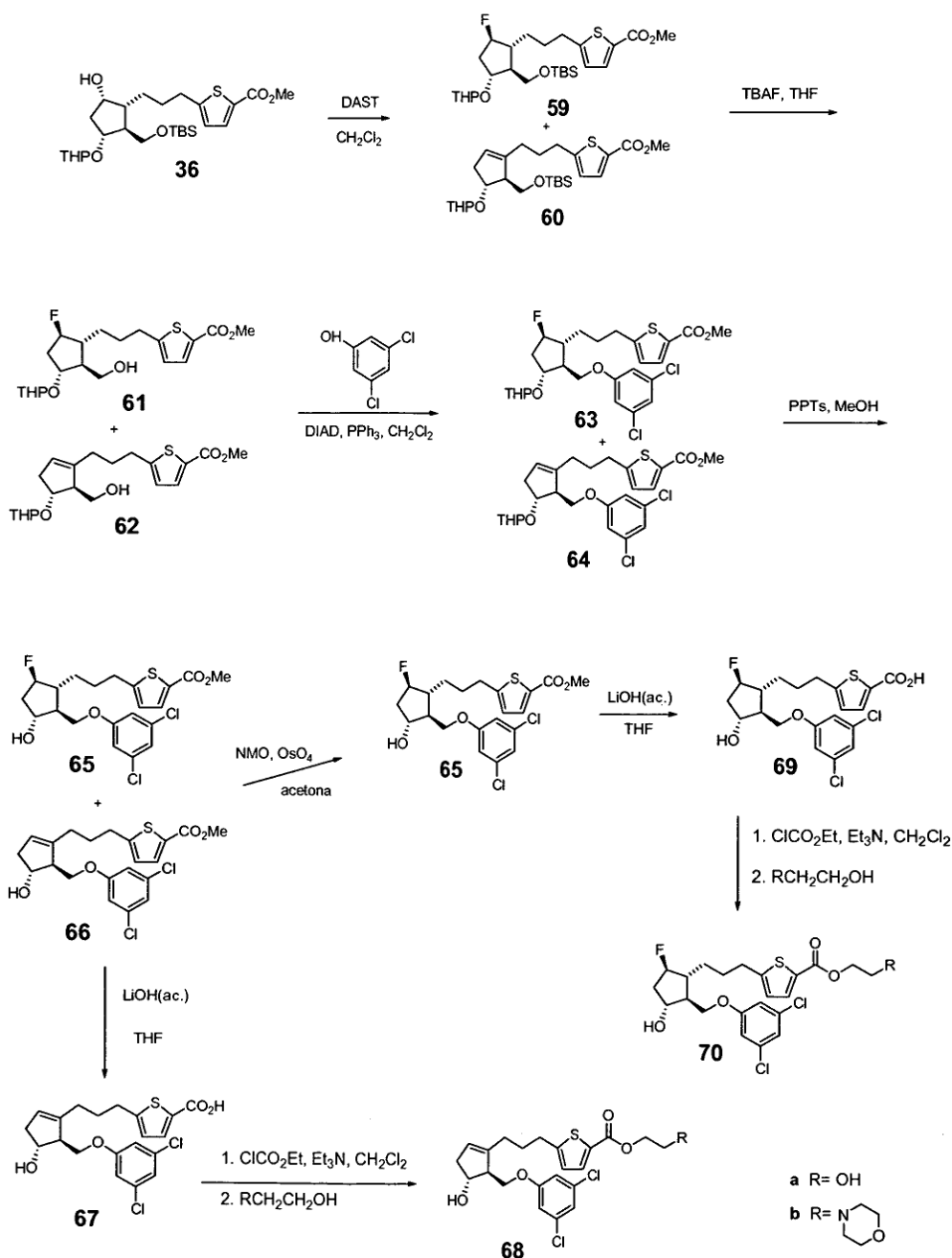
Etapa 5. Hidrólisis de **56** para proporcionar **57**

5 Ester **56** (15 mg, 0,032 mmol) se convirtió en 8 mg (55%) de compuesto **57** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 2, etapa 3 con las siguientes modificaciones: la concentración era 0,4 M en THF, la reacción se agitó durante 18 horas a 40 °C, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de MeOH/ CH₂Cl₂).

Etapa 6. **57** para proporcionar **58a** y **58b**

Compuesto **57** se puede convertir en los compuestos **58a** y **58b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

Esquema 9



10

Etapa 1. Conversión de **36** en fluoruro **59** y alcano **60**

5 Trifluoruro de (Dietilamino)azufre (DAST, 104 μ l, 0,79 mmol) se añadió a una solución de alcohol **36** (véase la Solicitud de Patente Provisional N° 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 200 mg, 0.39 mmol) en CH_2Cl_2 (92 ml) a - 78 °C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (25 ml). La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano EtOAc, gradiente) proporcionó 42 mg (~20%) de una mezcla inseparable de **59** y **60**.

Etapa 2. Disililación de **59/60** a **61/62**

10 Silil éteres **59/60** (42 mg, ~0,08 mmol) se convirtieron en 25 mg (~77%) de alcoholes inseparable **61/62** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 6, etapa 2. Etapa 3. Mitsunobu de **61/62** a **63/64**

Alcoholes **61/62** (25 mg, ~0,06 mmol) y 3,5-diclorofenol (9 mg, 0,055 mmol) se convirtieron en 24 mg (~70%) de aril éteres inseparables **63/64** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 1.

Etapa 4. Desprotección de **63/64** a **65** y **66**

15 Acetales **63/64** (24 mg, ~0,45 mmol) se convirtieron en 1 mg (~5%) de hidroxil alqueno **57** y 20 mg (~83%) de una mezcla de **65** y **66** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 2.

Etapa 5. Hidrólisis de **66** a **67**

Ester **66** (1 mg, 0,022 mmol) se convirtió en 1 mg (cuant.) de compuesto **67** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 3.

Etapa 6. **67** para proporcionar **68a** y **68b**

20 Compuesto **67** se puede convertir en los compuestos **68a** y **68b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

Etapa 1. Oxidación de **66** produciendo **65** puro

25 Tetróxido de osmio (160 μ l de una solución al 45 en agua, 0,026 mmol) se añadió a una solución de N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO, 11.4 mg, 0,097 mmol) y la mezcla de **65** y **66** (Esquema 9, etapa 4, 20 mg, ~0,044 mmol) en acetona (1,1 ml) a 0 °C y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se inactivó con 5% de NaHCO_3 acuoso (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del resto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano \rightarrow \square EtOAc, gradiente) proporcionó 5 mg (~24%) de fluoruro **65**.

Etapa 2. Hidrólisis de **65** para proporcionar **69**

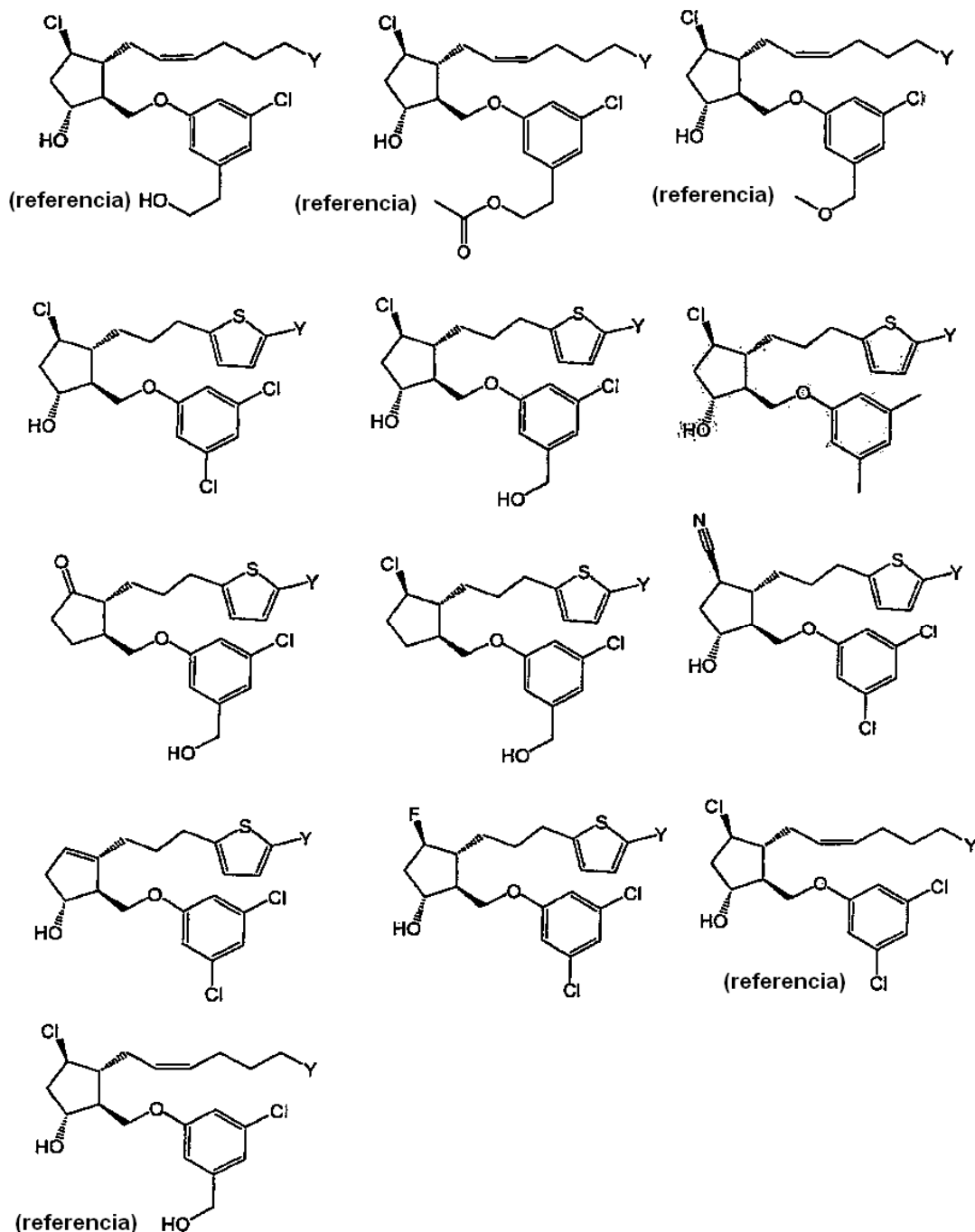
30 Ester **65** (5 mg, 0,011 mmol) se convirtió en 2 mg (41 %) de compuesto **69** de acuerdo con el procedimiento del Esquema 5, etapa 3.

Etapa 3. **69** para proporcionar **70a** y **70b**

Compuesto **69** se puede convertir en los compuestos **70a** y **70b** de acuerdo con Etapa 4 del Esquema 2.

35 Los expertos en la técnica entienden el significado de la estereoquímica asociada a las características de cuña abierta /cuña sólida. Por ejemplo, un libro de texto de introducción a la química orgánica (Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) establece "una cuña un enlace que viene del plano del papel hacia el espectador" y la cuña abierta, indicada como una "línea de puntos", "representa un enlace que se aleja del espectador." A menos que se se muestre explícitamente estereoquímica una estructura pretende incluir todo posible estereoisómero, tanto puro como cualquier mezcla posible.

40 Los siguientes ejemplos no limitantes son compuestos que se contemplan de acuerdo con la presente descripción.



Ensayo *in vivo*

Patente de Estados Unidos N° 7,091,231 describe los procedimientos usados para estos ensayos *in vivo*.

5 Compuestos tales como los descritos anteriormente se ensayan *in vivo* para medir su capacidad para reducir la presión intraocular. Compuesto **14a** se ensaya en perros normotensivos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde la línea base. Este compuesto también se ensaya en monos hipertensivos inducidos por láser, la IOP disminuye desde la línea base.

10 Compuesto **14b** se ensaya en perros normotensivos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde la línea base. Este compuesto también se ensaya en monos hipertensivos inducidos por láser, la IOP disminuye desde la línea base.

Compuesto **16a** se ensaya en perros normotensivos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde la línea base. Este compuesto también se ensaya en monos hipertensivos inducidos por láser, la IOP disminuye desde la línea

Compuesto **70a** se ensaya en perros normotensivos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde la línea base. Este compuesto también se ensaya en monos hipertensivos inducidos por láser, la IOP disminuye desde la línea base.

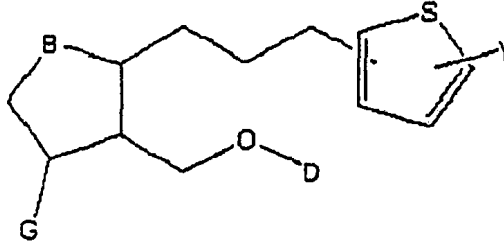
5 Compuesto **70b** se ensaya en perros normotensivos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde la línea base. Este compuesto también se ensaya en monos hipertensivos inducidos por láser, la IOP disminuye desde la línea base.

10 La descripción anterior detalla procedimientos y composiciones específicos que se pueden emplear para practicar la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, es evidente para los expertos en la técnica que compuestos adicionales con las propiedades farmacológicas deseadas se pueden preparar de una manera análoga, y que los compuestos descritos también se pueden obtener a partir de compuestos de partida diferentes mediante diferentes reacciones químicas. De manera similar, composiciones farmacéuticas diferentes se pueden preparar y usar con sustancialmente el mismo resultado. De este modo, sin embargo lo anteriormente detallado puede aparecer en el texto, no se debe considerar como limitante del alcance central de la misma; en su lugar, el alcance de la presente invención se ha de regir solamente por la interpretación legal de las reivindicaciones.

15

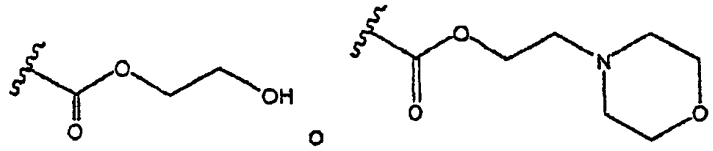
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 Y es

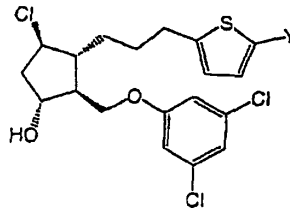


B es C=O, CH₂, CHOH, CHCl, CHF, CHBr, o CHCN;

G es OH o H; y

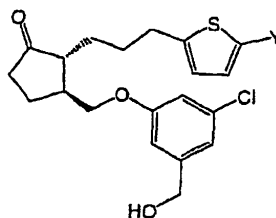
D es fenilo sustituido.

- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1 en la que D es un fenilo sustituido por dicloro.
 3. El compuesto de la reivindicación 1 en la que G es un hidroxilo.
 4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



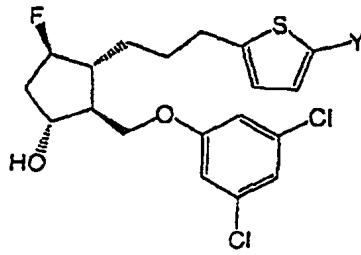
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en un procedimiento de tratamiento de la calvicie.

5 8. Compuesto de acuerdo con reivindicación 7 para uso cosmético en un procedimiento para tratar la calvicie.