

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 838**

51 Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2005 E 05853429 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **22.08.2007 EP 1819670**

54 Título: **Análogos 12-ARIL de prostaglandinas**

30 Prioridad:

10.12.2004 US 9298

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

06.02.2013

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**DONDE, YARIV y
NGUYEN, JEREMIAH, H.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 838 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

Análogos 12-ARIL de prostaglandinas

ÁMBITO DE LA INVENCION

- 5 Esta invención está relacionada con compuestos que resultan útiles para el tratamiento de enfermedades. En particular los compuestos relacionados con la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con las prostaglandinas o la actividad de los receptores de prostaglandinas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Descripción de la técnica relacionada**

- 10 Los agentes hipotensivos oculares son útiles para el tratamiento de una serie de afecciones hipertensivas oculares diversas, como episodios hipertensivos oculares posquirúrgicos y posteriores a una trabeculectomía con láser, glaucoma, y también se usan como adyuvantes prequirúrgicos.

- 15 El glaucoma es una enfermedad ocular que se caracteriza por un aumento en la presión intraocular. Sobre la base de su etiología, el glaucoma se clasifica como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario se produce como resultado de enfermedades oculares preexistentes, como uveítis, tumores intraoculares o aumento de tamaño de una catarata.

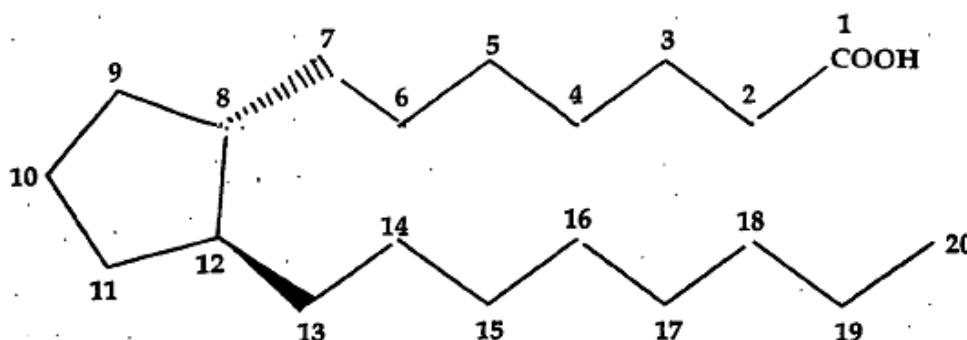
- 20 Las causas de base del glaucoma primario aún se desconocen. El aumento en la presión intraocular se debe a la obstrucción de la salida del humor acuoso. En el caso del glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso se encuentra impedido. En el caso del glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior está aplanada, el ángulo de filtración se estrecha, y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia adelante, contra el ángulo, y puede producir un bloqueo pupilar y, por ende, precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos estrechos en las cámaras anteriores quedan predispuestos a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudos de diversos grados de gravedad.

- 25 El glaucoma secundario se produce debido a cualquier interferencia en el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior hacia adentro de la cámara anterior y, posteriormente, dentro del canal de Schlemm. Las enfermedades inflamatorias del segmento anterior pueden evitar la salida del humor acuoso provocando una sinequia posterior completa en iris bombé, y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son los tumores intraoculares, el agrandamiento de las cataratas, la oclusión de la vena central de la retina, traumatismos en el ojo, los procedimientos quirúrgicos y la hemorragia intraocular.

- 30 Si se consideran todos los tipos en conjunto, el glaucoma se produce en alrededor del 2% del total de personas de más de 40 años y puede ser asintomático durante años antes de progresar a una pérdida rápida de la visión. En los casos en que no está indicada cirugía, los fármacos elegidos para el tratamiento del glaucoma tradicionalmente han sido antagonistas de adrenorreceptores β tópicos.

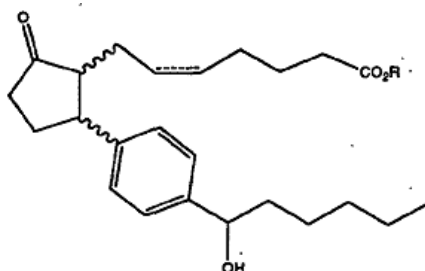
- 35 Se ha informado que determinados eicosanoides y sus derivados tienen actividad hipotensiva ocular, y se los ha recomendado para el uso en el manejo del glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen numerosos compuestos importantes desde el punto de vista biológico, como las prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas pueden describirse como derivados del ácido prostanico que tienen la siguiente fórmula estructural:

40



Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, según la estructura y los sustituyentes transportados en el anillo alicíclico del esqueleto de ácido prostanoico. Una clasificación adicional se basa en la cantidad de enlaces insaturados en la cadena lateral indicados por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [p. ej., prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)] y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico, indicada por α o β [p. ej., prostaglandina F_{2 α} (PGF_{2 β})].

El análogo de la prostaglandina E que se presenta a continuación se expresa en los siguientes documentos: Patente Estadounidense N.º 5,462,968; Patente Estadounidense N.º 5,698,598; Patente Estadounidense N.º 6,090,847; y Dragoli et al, J. Comb. Chem. 1999, 1, págs. 534-539.

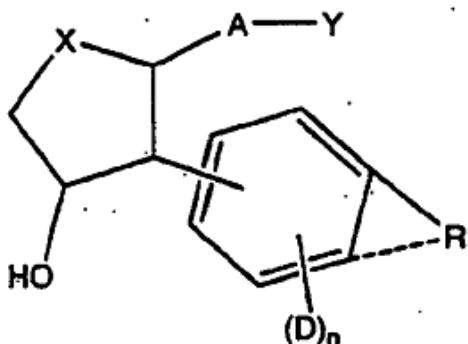


Se cree que los agonistas selectivos de la prostaglandina EP₂ tienen diversos usos médicos. Por ejemplo, en la Patente Estadounidense N.º 6,437,146 se desarrolla el uso de los agonistas selectivos de la prostaglandina EP₂ “para el tratamiento o la prevención de la inflamación y del dolor articular y muscular (p. ej., artritis reumatoide, espondiloartritis, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), afecciones cutáneas inflamatorias (p. ej., eritema solar, quemaduras, eccema, dermatitis, etc.), afecciones oculares inflamatorias (p. ej., conjuntivitis, etc.), trastornos pulmonares en los que hay inflamación (p. ej., asma, bronquitis, neumonitis de los avicultores, pulmón del granjero, etc.), afecciones del tracto gastrointestinal asociadas con inflamación (p. ej., úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y edema tras intervención quirúrgica o traumatismo, pirexia, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación, alergias, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, tiroiditis, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas (microangiopatía diabética, neuropatía diabética, etc.) síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveítis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer, trastornos renales (nefritis, síndrome nefrítico, etc.), trastornos hepáticos (hepatitis, cirrosis, etc.) trastornos gastrointestinales (diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), shock, enfermedades óseas caracterizadas por un metabolismo óseo anormal, como osteoporosis (especialmente, osteoporosis posmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, osteólisis, hipercalcemia de las neoplasias malignas con o sin metástasis óseas, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente, urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis proliferativa mesangial, edema (p. ej., edema cardíaco, edema cerebral, etc.), hipertensión maligna o similar, síndrome premenstrual, cálculos urinarios, oliguria como la provocada por la insuficiencia renal aguda o crónica, hiperfosfatemia o similar”.

En la Patente Estadounidense N.º 6,710,072 se desarrolla el uso de agonistas de EP₂ para el tratamiento o la prevención de “osteoporosis, estreñimiento, trastornos renales, disfunción sexual, calvicie, diabetes, cáncer y, en trastornos de la regulación inmunitaria... diversas enfermedades fisiopatológicas, que incluyen infarto agudo de miocardio, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y angina de pecho”.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente se describen los compuestos que contienen lo siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

donde una línea punteada representa la presencia o ausencia de un enlace covalente;

5 Y es un ácido carboxílico, un ácido sulfónico o un ácido fosfónico; o una amida o un éster de los mismos, que contiene de 0 a 12 átomos de carbono; o Y es un hidroximetilo, o un grupo funcional tetrazolilo;

A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ donde Ar es un fenilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo monocíclico; donde los sustituyentes pueden tener 4 átomos que no sean de hidrógeno o menos, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

10 X es CHCl;

R es un hidrocarbilo o una fracción hidroxihidrocarbilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

D es una fracción que independientemente contiene de 1 a 6 átomos que no son de hidrógeno; y n es un número entero de 0 a 4.

15 En la presente invención, también se desarrolla un compuesto que contiene un agonista selectivo de la prostaglandina EP2, donde la cadena ∞ contiene un fenilo sustituido, donde, al menos, un sustituyente es un hidrocarbilo o un hidroxihidrocarbilo no lineal.

Los métodos, las composiciones y los medicamentos relacionados también se desarrollan.

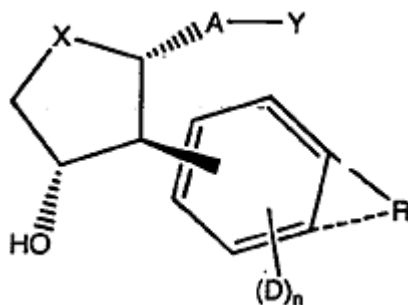
BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1 a 17 ilustran una forma de preparar los compuestos desarrollados en la presente.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Varios de los átomos de carbono en estos compuestos son centros quirales. Si bien no se pretende limitar el alcance de la invención de ningún modo ni atenerse de modo alguno a la teoría, se cree que muchos compuestos y sales o profármacos farmacéuticamente activos de los mismos con la misma estereoquímica que se presenta a continuación son particularmente útiles.

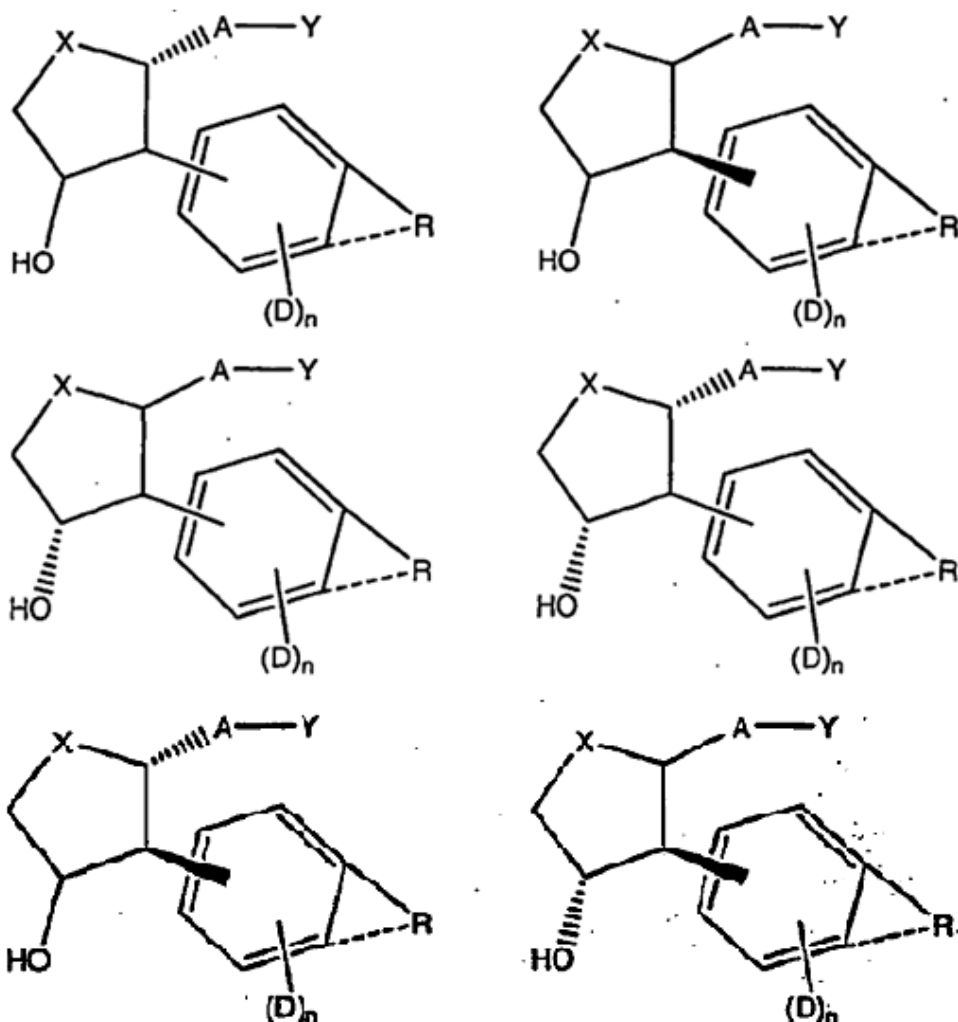


25

Una persona con capacidades normales en el área comprende el significado de la estereoquímica asociada con las características estructurales en cuña quebrada/de trazo grueso. Por ejemplo, un manual introductorio de química orgánica (Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) explica

que una cuña indica un enlace desde el plano del papel hacia el observador y la cuña quebrada, indicada como una línea con guiones, representa un enlace que se aleja del observador.

5 No obstante, también resulta beneficioso si uno o más de los enlaces tienen la estereoquímica indicada, mientras que la estereoquímica de los demás enlaces respecto de los centros quirales puede variar. Por ende, si bien no se pretende limitar el alcance de la invención de ningún modo, los compuestos que incluyen:



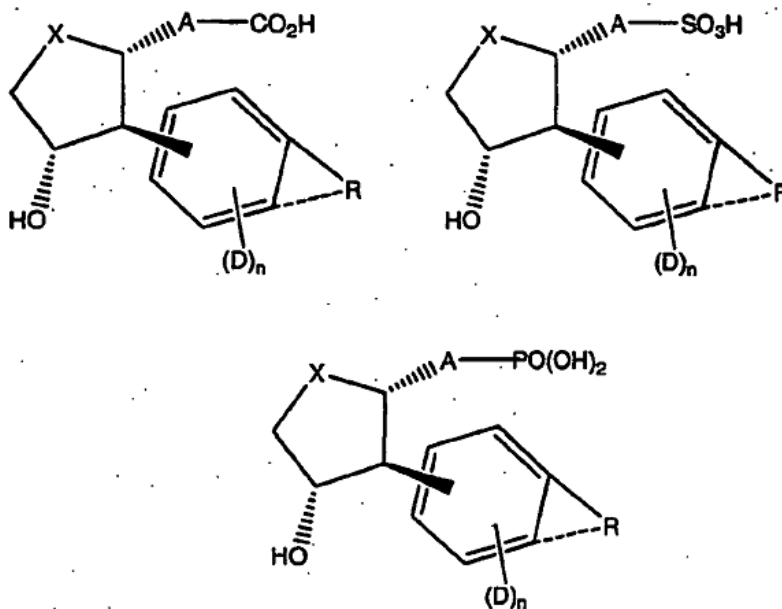
y similares, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son particularmente útiles en el contexto desarrollado en la presente patente.

10 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que conserve la actividad del compuesto original y que no tenga ningún efecto perjudicial o adverso adicional para el sujeto a quien se le administra y en el contexto en que se administra en comparación con el compuesto original. La sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como consecuencia de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en ácido o sal.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los grupos funcionales ácidos pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede contener un ión monovalente o polivalente. Los iones inorgánicos, el litio, el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio resultan de especial interés. Las sales orgánicas pueden obtenerse con aminas, particularmente sales de amonio, como mono, di y trialquil aminas o etanolaminas. Las sales también pueden formarse con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico u otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluya un grupo básico, como un anillo
20 de amina o piridina.

Y es un grupo funcional ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfónico; o una amida o un éster de los mismos, que contiene de 0 a 12 átomos de carbono; o Y es un hidroximetilo, o un grupo funcional tetrazolilo. Por ende, si bien no se pretende limitar el alcance de la invención de ningún modo, en determinados compuestos, Y es un grupo funcional ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfónico, es decir, una de las estructuras que se presentan a continuación.

5



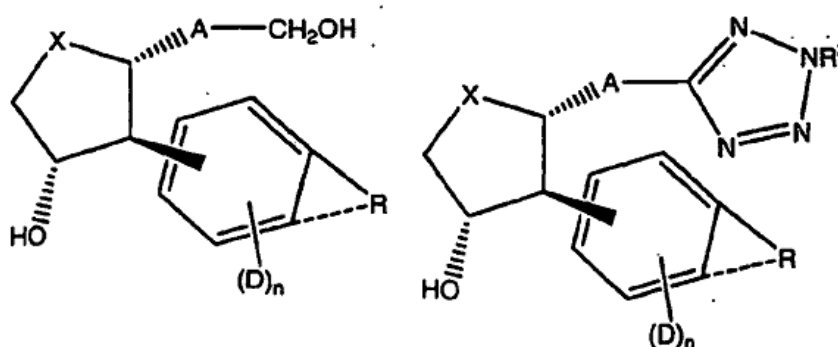
También se contemplan las sales de cualquiera de estos ácidos o cualquier forma farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, se contempla también una amida o un éster de uno de los ácidos orgánicos que se presentan más arriba que contienen de 0 a 12 átomos de carbono. En un éster, una fracción hidrocarbilo reemplaza a un átomo de hidrógeno de un ácido, como en un éster de ácido carboxílico, p. ej., CO_2R^3 . En una amida, un grupo amina reemplaza a un OH del ácido. Una amina es una fracción que tiene un nitrógeno central con, exactamente, tres enlaces a C o H. Algunos ejemplos de amidas son $CON(R^3)_2$, $CON(OR^3)R^3$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$ y $CONH(CH_2CH_2OH)$. Las fracciones tales como $CONHSO_2R^3$ también son amidas del ácido carboxílico, a pesar del hecho de que también pueden ser consideradas amidas del ácido sulfónico R^3-SO_3H .

10

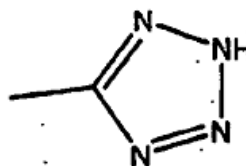
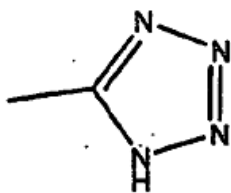
15

Finalmente, Y también puede ser un hidroximetilo, o un grupo funcional tetrazolilo, es decir, compuestos con una estructura como una de las que se presentan a continuación.

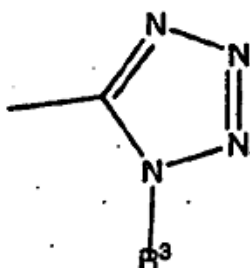


Cuando R^3 es hidrógeno, el grupo funcional tetrazolilo tiene formas tautoméricas, que se pueden interconvertir rápidamente en medios acuosos o biológicos y, en consecuencia, son equivalentes entre sí. Estos tautómeros se observan a continuación.

20



Adicionalmente, si R^3 es alquilo C₁-C₆, fenilo o bifenilo, son posibles otras formas isoméricas del grupo funcional tetrazolilo, como la que se observa a continuación, y se considera que todas estas formas se encuentran dentro del alcance del término "tetrazolilo".



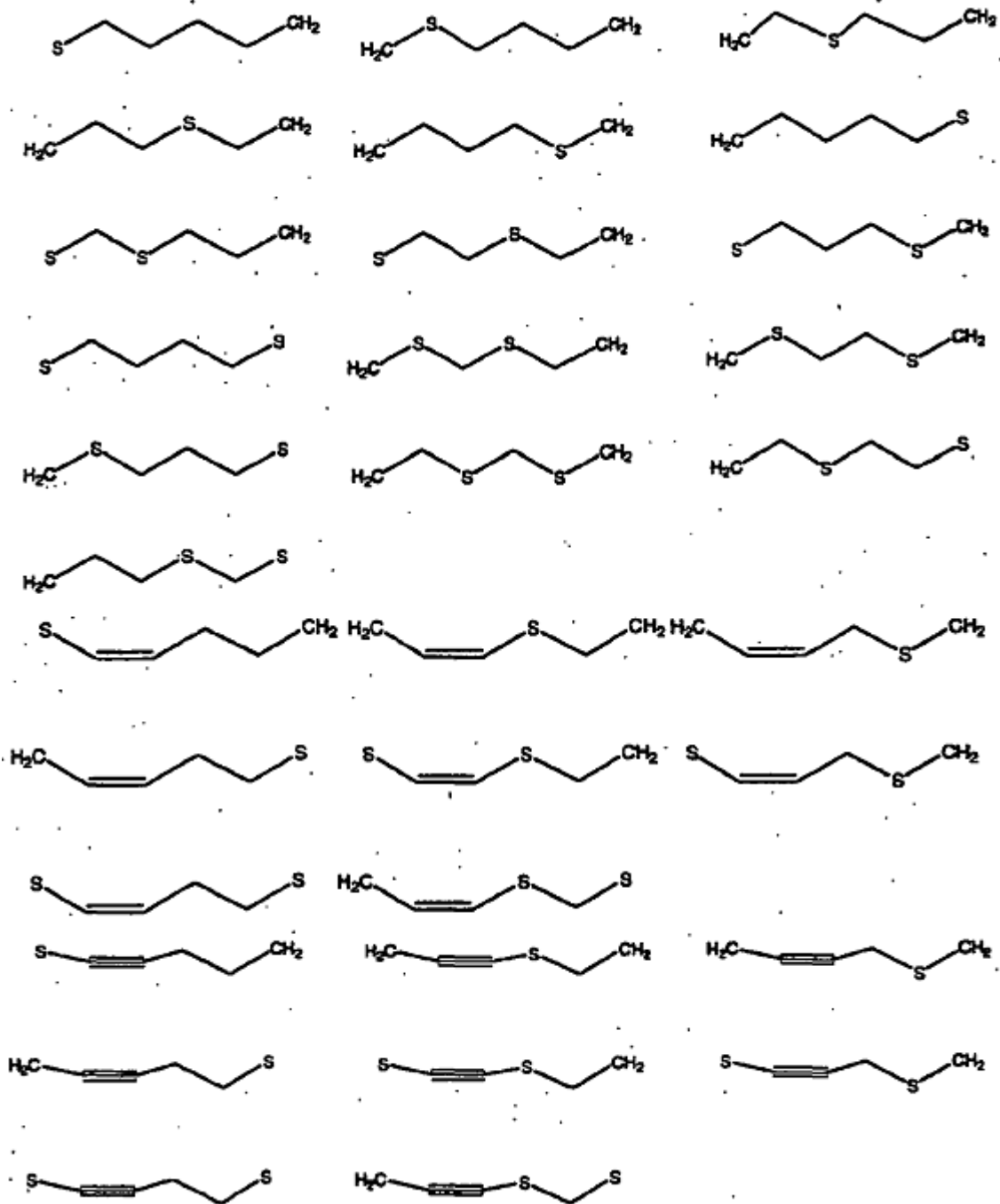
5

En una realización, Y se escoge del grupo compuesto por $CO_2(R^3)$, $CON(R^3)_2$, $CON(OR^3)R^3$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^3$, $SO_2N(R^3)_2$, SO_2NHR^3 y tetrazolilo- R^3 , donde R^3 es independientemente H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bifenilo.

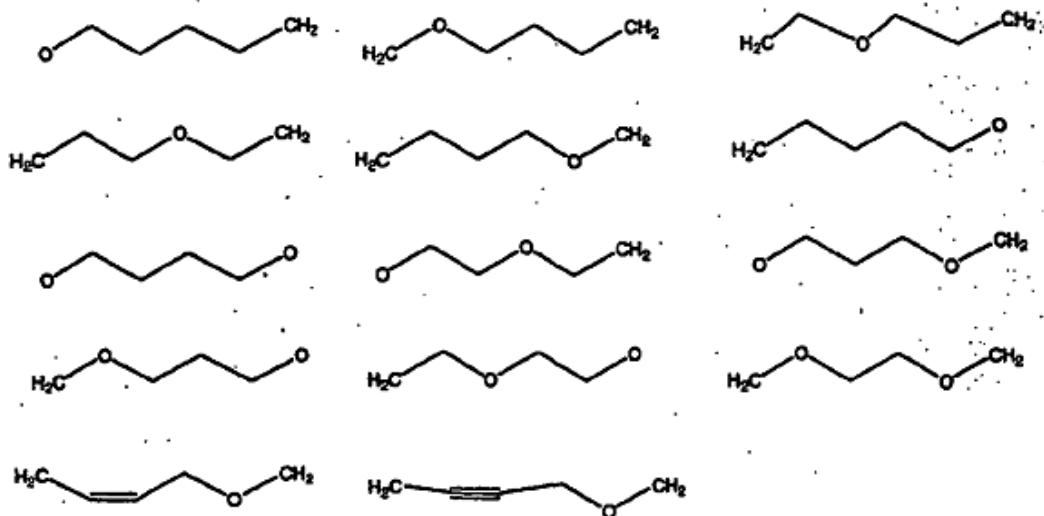
10 En relación con la identidad de A que se describe en las estructuras químicas que se presentan en la presente, en el sentido más amplio, A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es un fenilo o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O.

En otras palabras, A puede ser $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

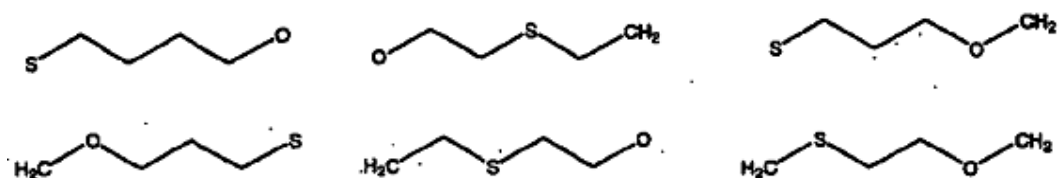
15 Alternativamente, A puede ser un grupo que se relacione con una de estas tres fracciones en el sentido de que cualquier carbono se sustituye por S u O. Por ejemplo, A puede ser una fracción sustituida por S, como una de las siguientes o similar.



Alternativamente, A puede ser un fracción sustituida por O, como una de las siguientes o similar.



Alternativamente, A puede tener la sustitución tanto por una O como por una S en la cadena, como una de las siguientes o similar.



5 Alternativamente, en ciertas realizaciones, A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es un fenilo o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH₂ puede sustituirse por S u O. En otras palabras, en una realización, si bien no se pretende limitar el alcance de la invención de ningún modo, A contiene de 1 a 4 fracciones de CH₂ y Ar, p. ej., $-CH_2-Ar$, $-(CH_2)_2-Ar$, $-CH_2-ArCH_2$, $CH_2Ar(CH_2)_2$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2$ y similares; o

10 A contiene O, de 0 a 3 fracciones de CH₂ y Ar, p. ej., $-O-Ar$, $Ar-CH_2-O-$, $-O-Ar-(CH_2)_2-$, $O-CH_2-Ar-$, $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2$ y similares; o

A contiene S, de 0 a 3 fracciones de CH₂ y Ar, p. ej., $-S-Ar$, $Ar-CH_2-S-$, $-S-Ar-(CH_2)_2-$, $S-CH_2-Ar-$, $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2$ y similares.

15 Ar es un fenilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido. En una realización, Ar es un fenilo, tienilo, furilo o piridinilo sustituido o no sustituido. En otra realización, Ar es un fenilo (Ph). En otra realización, A es un $(CH_2)_2-Ph$. Es posible que los sustituyentes tengan 4 átomos o átomos menos pesados o, en otras palabras, átomos que no sean de hidrógeno. También se incluirá cualquier cantidad de átomos de hidrógeno requeridos para un sustituyente particular. Por lo tanto, el sustituyente puede ser C4 o un hidrocarbilo menor, incluidos C4 o un alquilo, alquenilo o alquinilo menores y similares; C3 o un hidrocarbilo menor; CF₃; halo, como F, Cl o Br; hidroxilo; NH₂ y grupos funcionales alquilaminas hasta C3; otros sustituyentes con contenido de N o S; y similares.

20 En una realización, A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es fenilo, la suma de m y o es de 1 a 3 y donde un CH₂ puede sustituirse con S u O.

En otra realización, A es $-CH_2-Ar-OCH_2-$. En otra realización, A es $-CH_2-Ar-OCH_2-$ y Ar es fenilo.

25 En otra realización, A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_2Ph-$ donde se puede sustituir un CH₂ por S u O.

En otra realización, A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_2Ph-$.

30 D es una fracción que contiene de 1 a 6 átomos que no son de hidrógeno, en otras palabras, hay de 1 a 6 átomos que no son de hidrógeno, y cualquier cantidad de átomos de hidrógeno requeridos para formar el

sustituyente completo. Por ejemplo, un sustituyente metilo tiene un átomo de carbono y 3 átomos de nitrógeno. Otros sustituyentes de ejemplo incluyen otras fracciones hidrocarbilo que contienen de 1 a 6, incluidos alquilos como etilo, propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros, pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, hidrocarbilos cíclicos e insaturados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; CO₂H y sales del mismo; alcoxi hasta C₅, como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, un isómero de butoxi o un isómero de pentoxi, ésteres de ácido carboxílico; CN; NO₂; CF₃; F; Cl; Br; I; ésteres de sulfonilo; SO₃H y sales del mismo; y similares. Es posible que D esté en cualquier posición del anillo de fenilo.

En determinados compuestos, n es 0. En otros compuestos, n es 1; en otros compuestos, n es 2; y en otros compuestos, n es 3.

Una fracción hidrocarbilo hace referencia a una fracción que contiene únicamente carbono e hidrógeno. Algunos ejemplos de los diferentes tipos de fracción hidrocarbilo son los siguientes.

Dentro del tipo de hidrocarbilo que es alquilo, se incluyen:

a) alquilo lineal, como metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares;

b) alquilo ramificado, como isopropilo, isómeros de butilo ramificados (es decir, butilo secundario, butilo terciario, etc.), isómeros de pentilo ramificados (es decir, isopentilo, etc.), isómeros de hexilo ramificados, y fragmentos mayores de alquilo ramificados;

c) cicloalquilo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.; y

d) fragmentos de alquilo con componentes tanto cíclicos como no cíclicos, ya sean lineales o ramificados, que pueden unirse al resto de la molécula en cualquier posición disponible, ya sea terminal, interna o en los átomos de carbono del anillo.

De manera similar al alquilo, hay un cicloalquilo lineal ramificado; y un hidrocarbilo combinado.

Otro tipo de hidrocarbilo es alquienilo, que es similar al alquilo, con la excepción de que hay más de un enlace doble.

Otro tipo de hidrocarbilo es alqui(poli)enilo, que es similar al alquienilo, con la excepción de que hay más de un enlace doble.

Otro tipo de hidrocarbilo es alquinilo o un alqui(poli)inilo, que es similar al alquienilo y al alqui(poli)inilo, con la excepción de que hay uno o más enlaces triples.

Otro tipo de hidrocarbilo es arilo, que incluye fenilo, naftilo y otros hidrocarbilos aromáticos.

Adicionalmente, las combinaciones de cualquiera de las opciones anteriores en cualquier forma imaginable para las personas con capacidades normales en el área también son hidrocarbilos.

Una fracción hidrocarbilo que contiene una estructura cíclica contiene un cicloalquilo, cicloalquienilo, cicloalquinilo, cicloalquil(poli)inilo, arilo, y similares; y puede contener únicamente el anillo o puede ser una combinación del anillo y uno o más de los fragmentos hidrocarbilo lineales, ramificados o cíclicos; o puede ser una estructura fusionada policíclica.

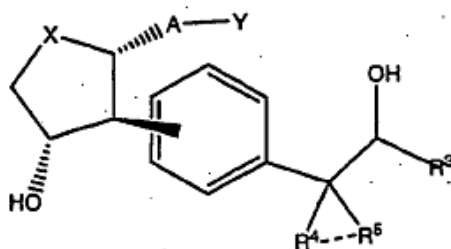
Una fracción de hidroxihidrocarbilo consta de una combinación de una fracción de hidrocarbilo y un grupo hidroxilo. En otras palabras, un átomo de hidrógeno de la fracción hidrocarbilo se sustituye con un grupo hidroxilo. La fracción de hidroxihidrocarbilo se une al resto de la molécula en un átomo de carbono.

R es un hidrocarbilo o una fracción hidroxihidrocarbilo que contiene de 1 a 12 átomos. Las realizaciones que tienen R como cualquiera de las fracciones hidrocarbilo o hidroxicarbilo detalladas anteriormente se contemplan específicamente en el presente documento. R también puede ser una fracción diferente que puede considerarse hidrocarbilo o hidroxihidrocarbilo de conformidad con la descripción proporcionada en la presente invención.

En determinados compuestos, R es un hidroxihidrocarbilo que tiene el grupo hidroxilo unido al átomo de carbono que también está unido al resto de la molécula. En otras palabras, el grupo hidroxilo y el resto de la molécula se encuentran en posiciones geminales en la fracción hidrocarbilo. Este tipo de fracción hidroxihidrocarbilo se denomina una fracción hidroxihidrocarbilo-1 en el presente documento. El hidroxihidrocarbilo no lineal es un hidroxihidrocarbilo donde la porción hidrocarbilo no es lineal, es decir, tiene ramificaciones y/o un anillo.

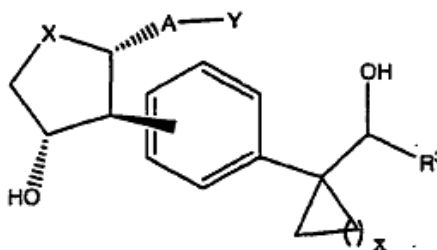
En otros compuestos, R es un hidroxihidrocarbilo que tiene el grupo hidroxilo unido al átomo de carbono que también está unido al resto de la molécula. Este hidroxihidrocarbilo en particular se denomina

hidroxihidrocarbilo-2 en el presente documento. A continuación, se presenta una estructura general donde R es un hidrocarbilo-2.



5 Como en el caso de todas las demás estructuras que figuran en la presente, también se contemplan las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por estas estructuras.

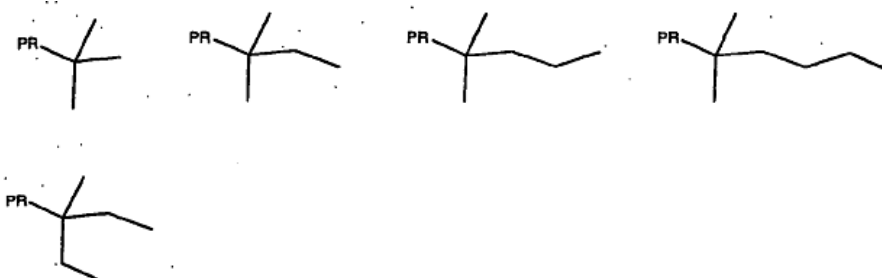
10 En una realización relacionada con la estructura anterior, R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, H o alquilo C₁₋₆. Como la línea punteada indica la presencia o la ausencia de un enlace, R⁴ y R⁵ pueden ser dos fracciones separadas. Por ejemplo, si bien no se pretende limitar esta invención, R⁴ y R⁵ pueden ser metilo, y no habría ningún enlace presente donde se indica con la línea punteada. Alternativamente, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo. En otras palabras, es posible tener un compuesto como el que se presenta a continuación, donde x es de 1 a 6.

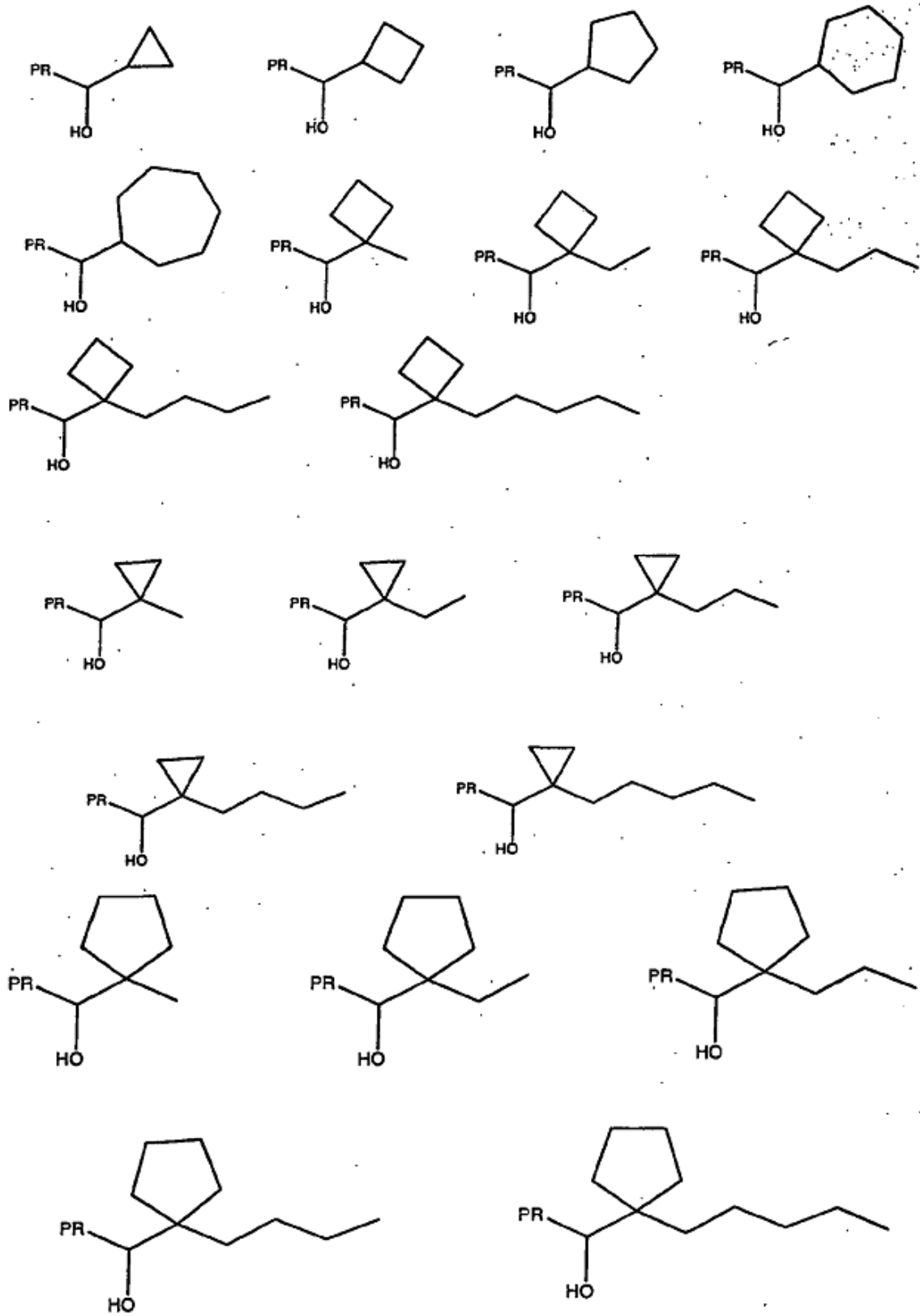


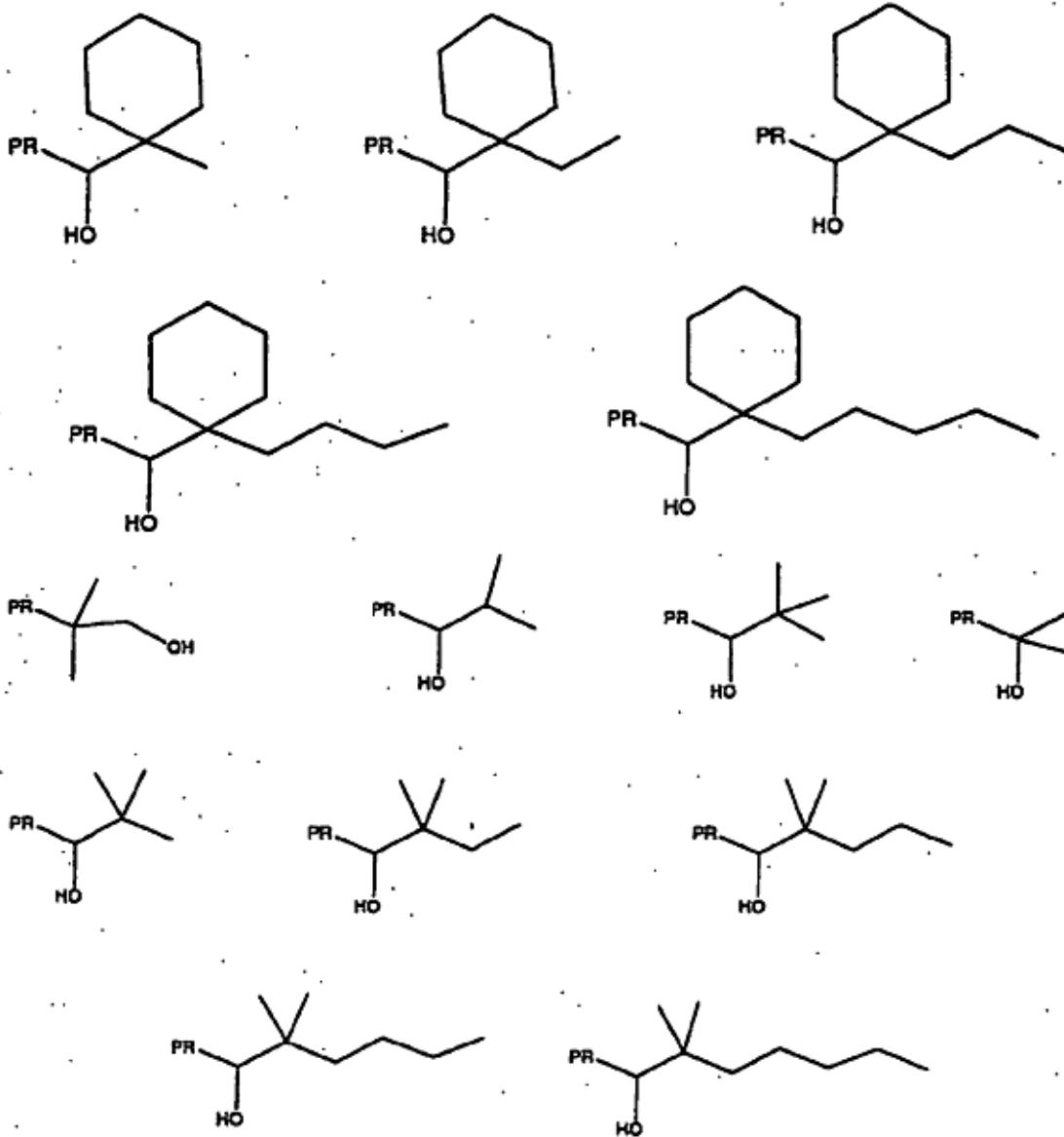
15 También se contemplan las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por estas estructuras.

20 En determinados compuestos, R contiene de 6 a 9 átomos de carbono y una estructura cíclica. En otros compuestos, R contiene de 1 a 5 átomos de carbono. En determinados compuestos, R es un hidroxialquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono. En otros compuestos, R es una fracción hidroxihidrocarbilo-1 que contiene de 6 a 9 átomos de carbono y una estructura cíclica. En otros compuestos, R es una fracción hidroxihidrocarbilo-1 que contiene de 6 a 9 átomos de carbono y una estructura cíclica que contiene 4-7 átomos de carbono. En otras palabras, la parte de la estructura cíclica de R es un fragmento de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. La parte de la estructura cíclica de R también puede ser un fragmento de cicloalqueno o cicloalquino, como ciclopentano o ciclohexano. En otros compuestos, R es una fracción hidrocarbilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono. En otras palabras, R es metilo, etilo, propilo, isopropilo, un isómero de butilo, como t-butilo, o un isómero de pentilo. En determinados compuestos, R es t-butilo.

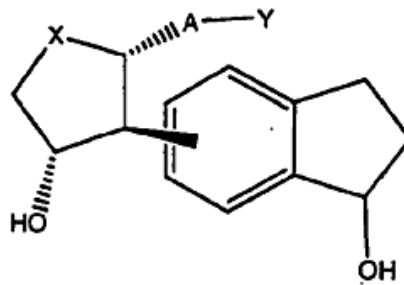
25 Ciertos grupos R se contemplan específicamente en la presente. Estos se expresan a continuación, donde PR representa la parte restante de la molécula.







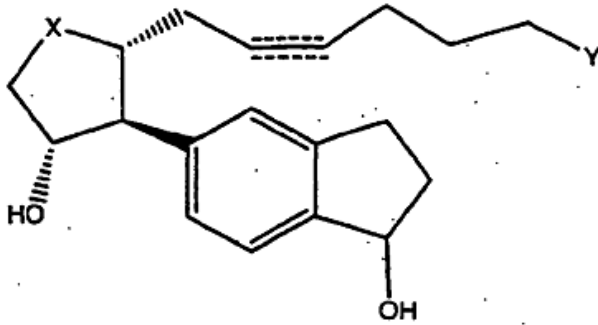
Dado que hay una línea punteada entre R y el anillo de fenilo, es posible tener estructuras cíclicas con dos átomos de carbono del anillo de fenilo. Por lo tanto, es posible tener compuestos como el que se representa mediante la estructura que aparece a continuación.



5

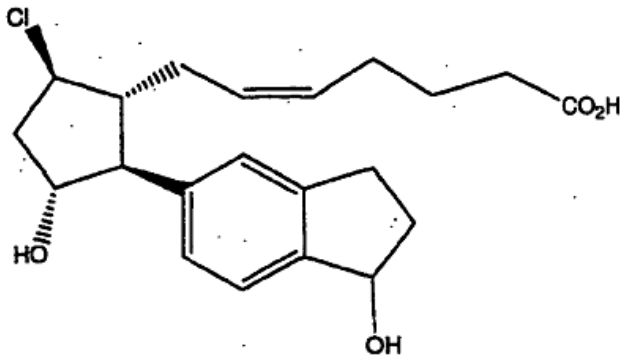
También se contemplan las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Otros compuestos útiles contienen:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

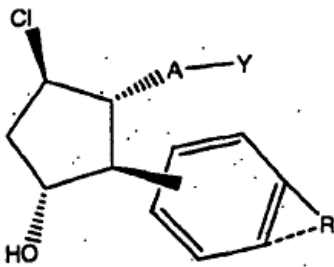
Otros compuestos útiles contienen



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

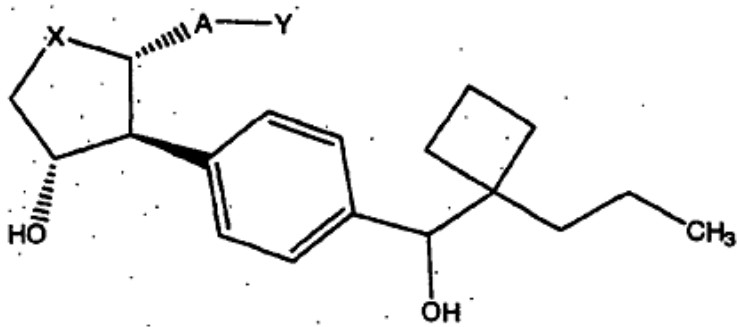
Las personas con conocimientos normales en la materia comprenden que cualquier valor que hace referencia a la cantidad de átomos, fracciones, etc. en una molécula pequeña será un número entero, es decir, 0, 1, 2, 3 etc.

10 Otros compuestos útiles contienen:



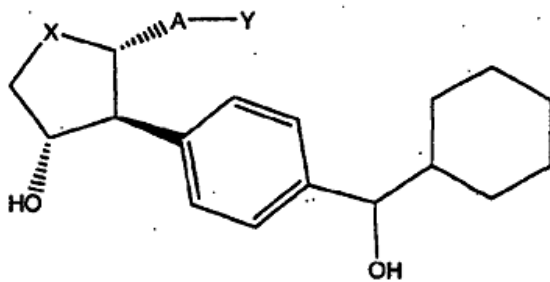
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros ejemplos de compuestos útiles contienen:



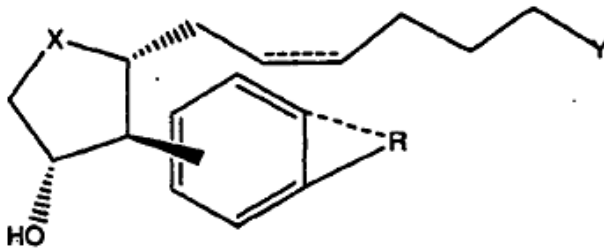
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos contienen:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

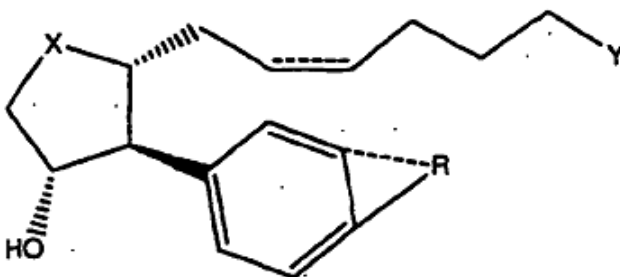
Otra realización contiene:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

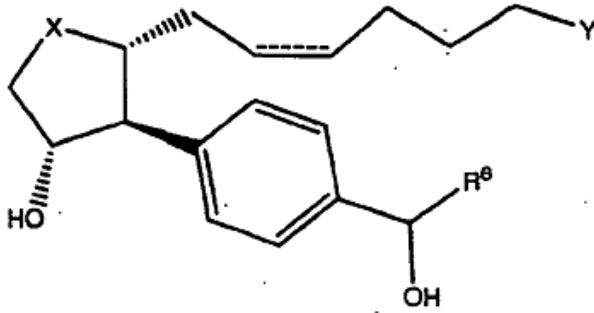
donde una línea punteada indica la presencia o la ausencia de un enlace.

10 Otros compuestos contienen:



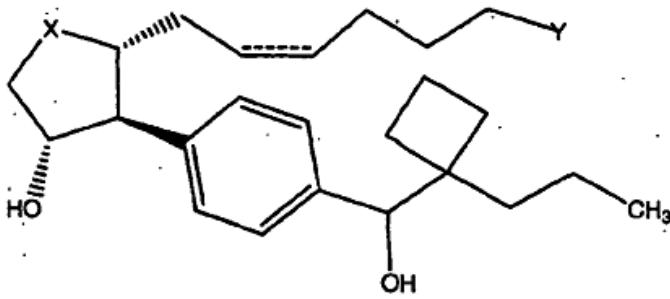
donde R es alquilo con 3 a 6 átomos de carbono.

Otros compuestos contienen:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^6 es un cicloalquilo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

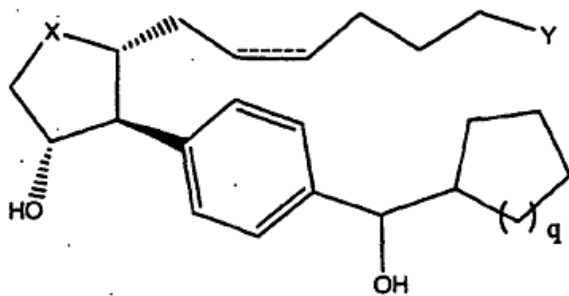
Otros compuestos contienen:



5

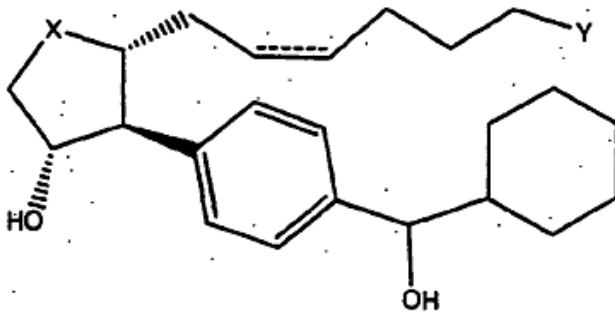
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos contienen:



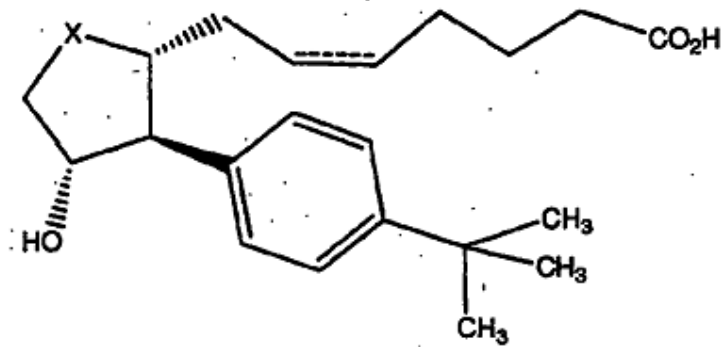
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde q es un número entero con un valor de 0 a 3.

10 Otros compuestos contienen:



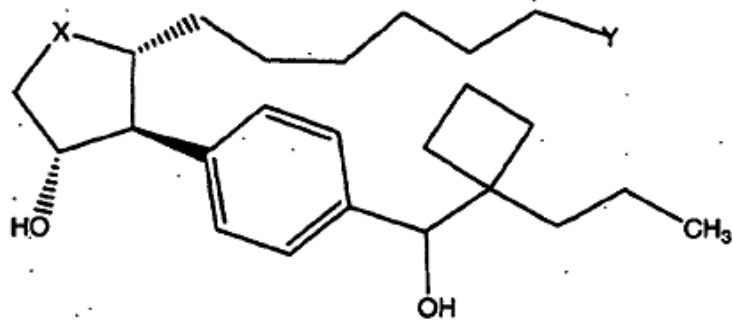
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos contienen:



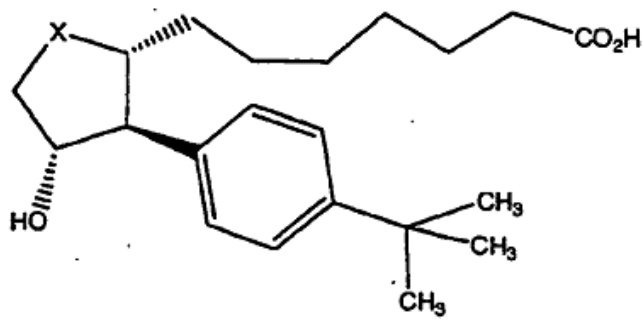
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos útiles contienen:



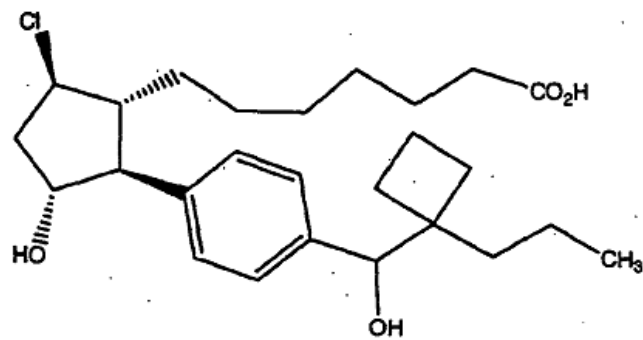
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otras realizaciones útiles contienen:



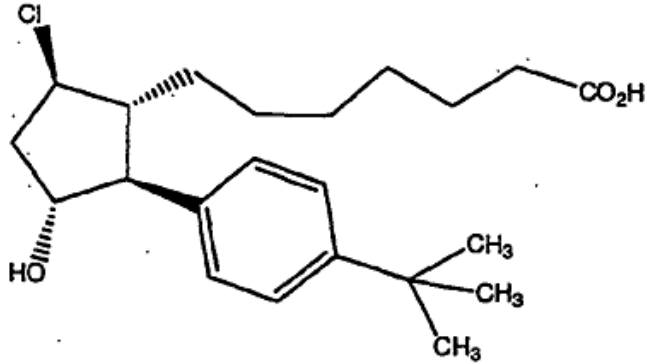
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



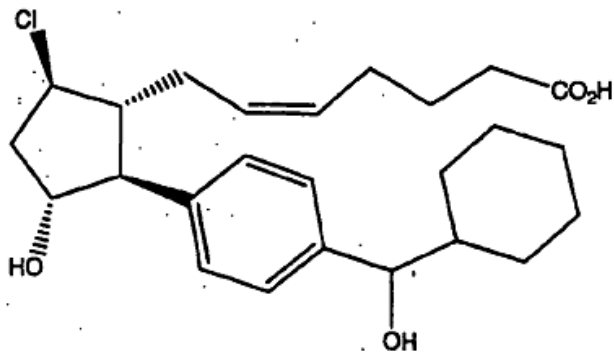
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



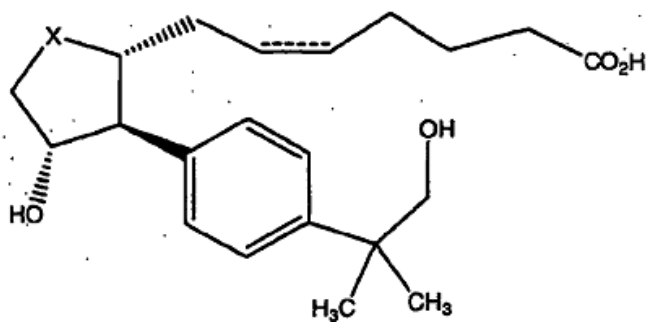
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otro compuesto útil es el siguiente:



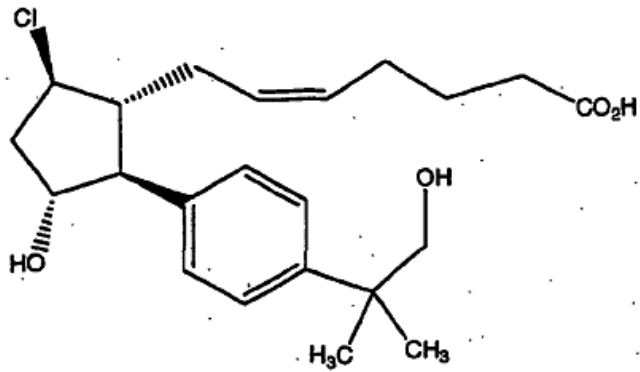
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Determinados compuestos contienen:



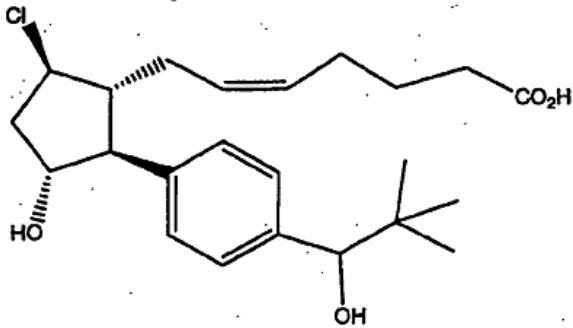
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos contienen:



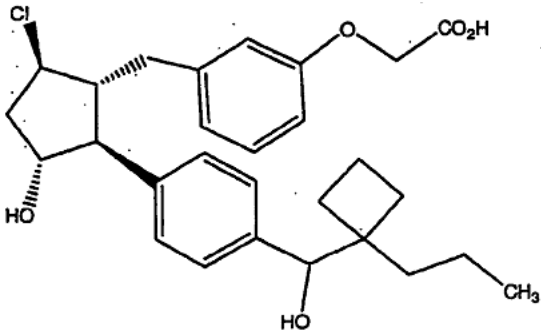
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



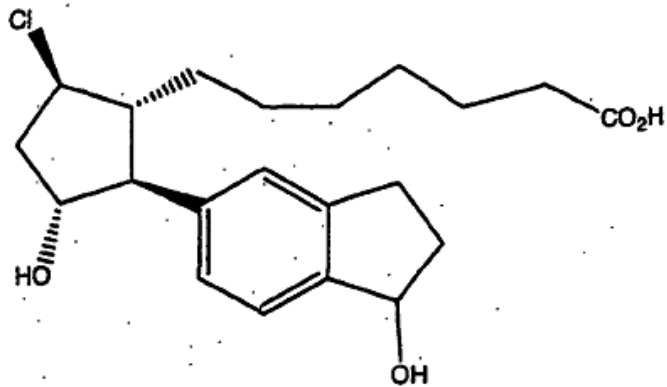
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



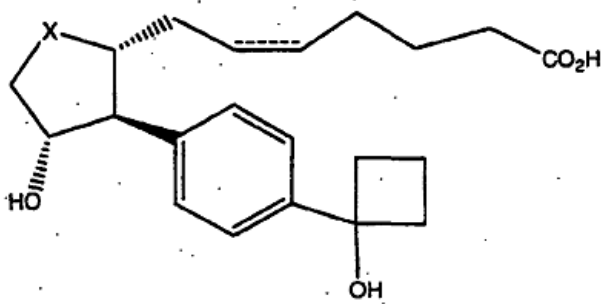
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



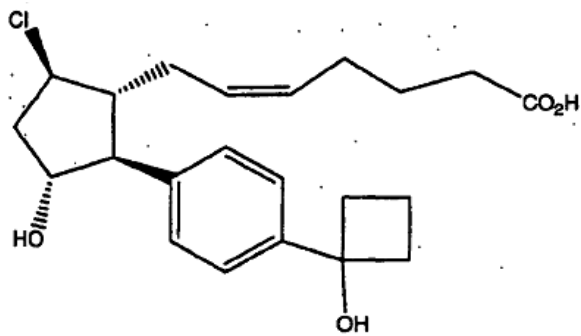
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos contienen:



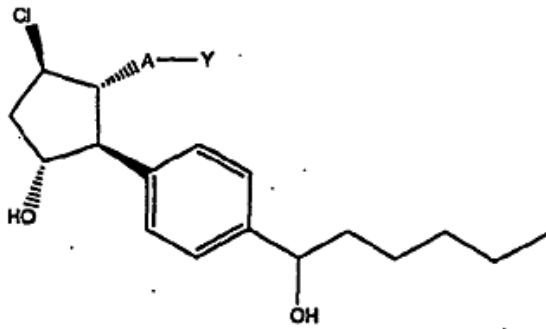
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



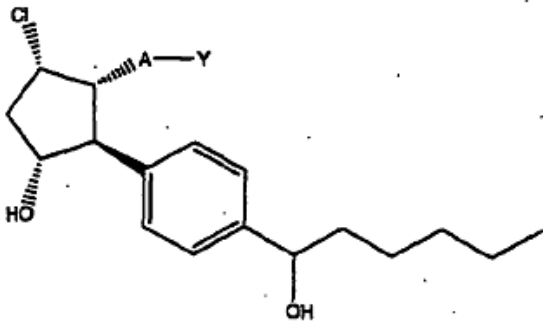
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



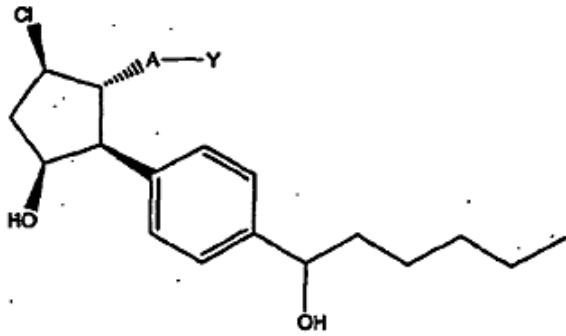
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

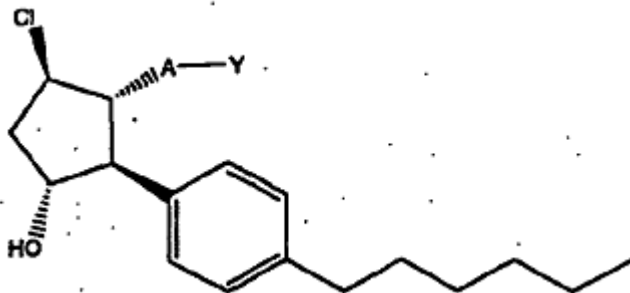
Otro compuesto útil es el siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

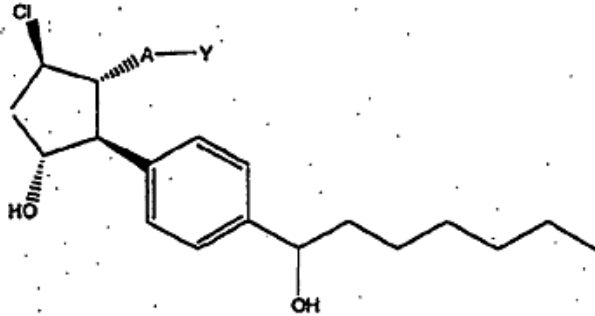
Otro compuesto útil es el siguiente:

10 Otro compuesto útil es el siguiente:



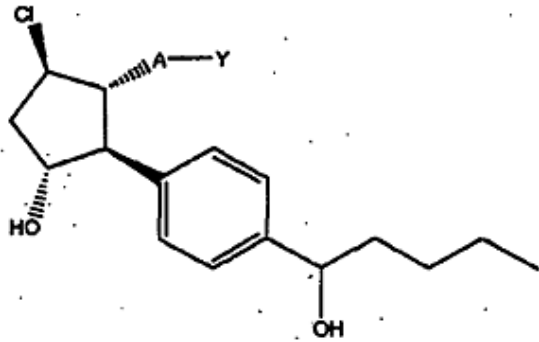
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



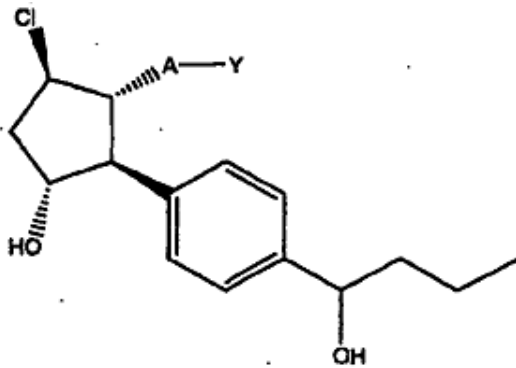
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otro compuesto útil es el siguiente:



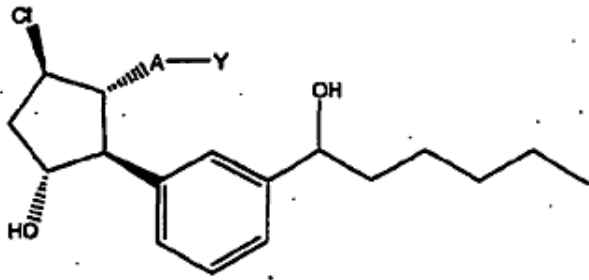
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



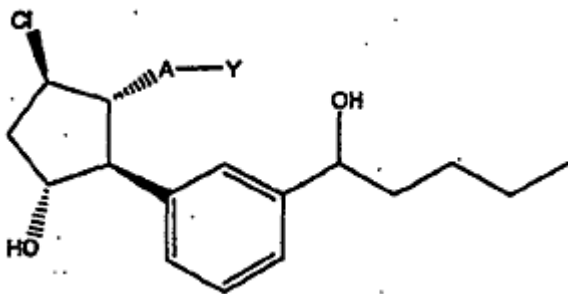
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



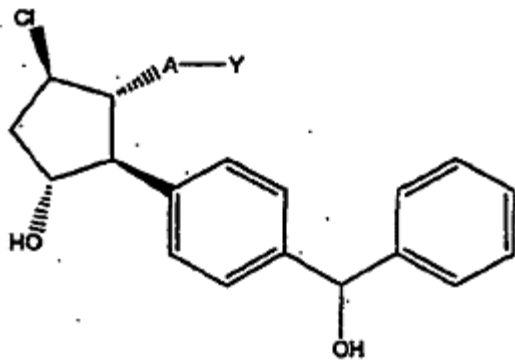
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



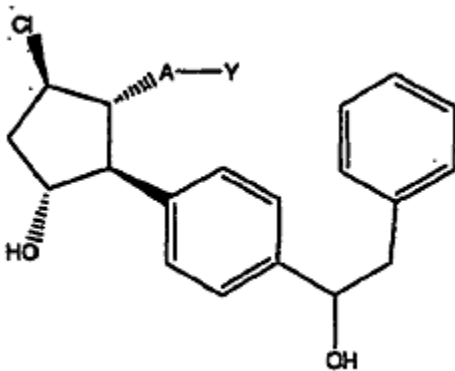
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

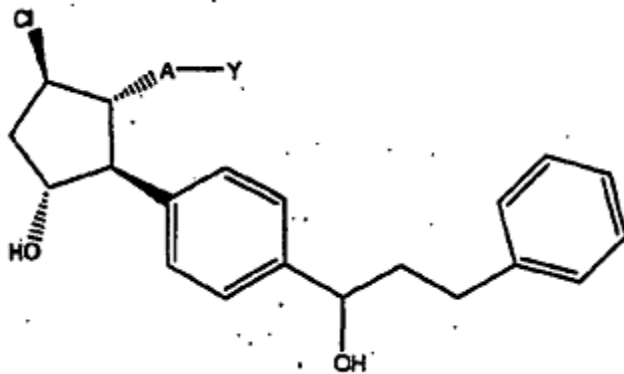
Otro compuesto útil es el siguiente:



10

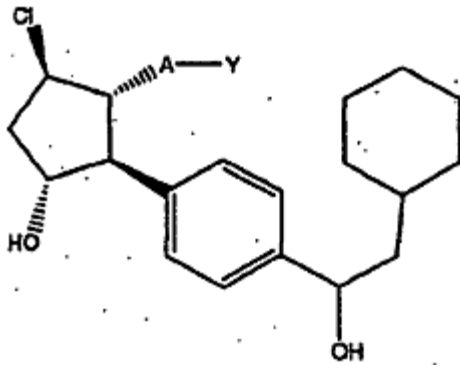
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

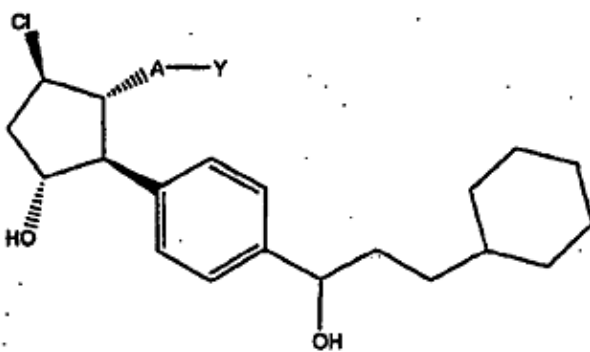
Otro compuesto útil es el siguiente:



5

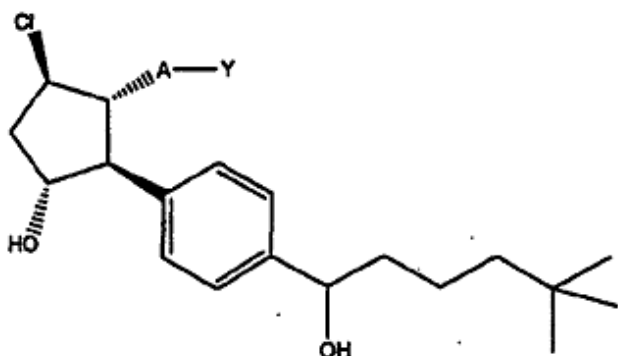
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



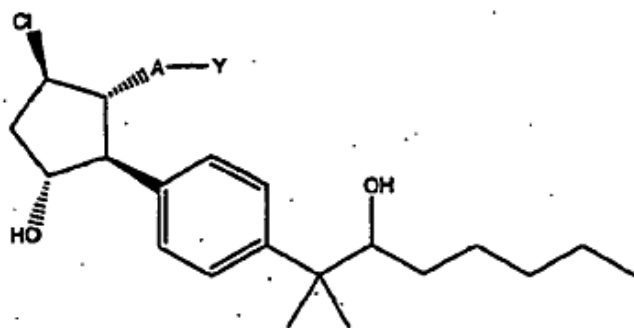
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otro compuesto útil es el siguiente:



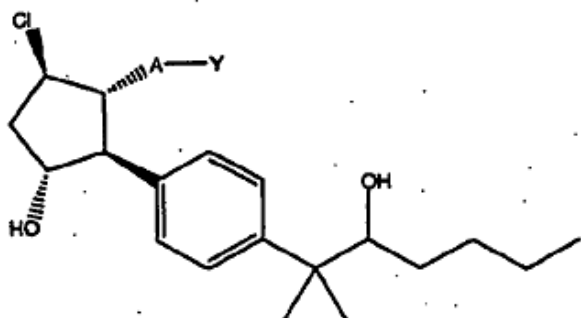
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro compuesto útil es el siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Estos compuestos pueden usarse en cualquier composición, método o medicamento contemplado para cualquier otro compuesto expresado en la presente invención.

La siguiente lista incluye compuestos de conformidad con la invención, así como compuestos de referencia. Los compuestos conforme a la invención se expresan con un asterisco.

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexilhidroximetil)-fenil]-3-hidroxy-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (5-4);

15 Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexilhidroximetil)-fenil]-3-hidroxy-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (5-5);

Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexilhidroximetil)-fenil]-3-hidroxy-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico (5-7);

Ácido 7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexilhidroximetil)-fenil]-3-hidroxy-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico (5-8);

- Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- 5 Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico;
- 10 Ácido 7-[(1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico .Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- 15 Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (**e1-2**);
- Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- 20 Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (**e2-1**);
- Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico;
- 25 Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (2-hidroxi-etil)-amida (**e2-2**, **R = 2-hidroxi-etil**);
- Amida etílica de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (**e2-2**, **R = etil**);
- 30 Amida etílica de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (**e2-2**, **R = H**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (**6-3**);
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (**6-4**);
- 35 * Éster isopropílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (**6-5**);
- * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico (**6-6**);
- * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico (**6-8**);
- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico (**6-7**);
- 40 * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico (**6-9**);

- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- 5 * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- 10 * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- 15 * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico;
- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico;
- * Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- 20 * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- 25 * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- * Éster isopropílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- 30 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**7-5**);
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**7-6**);
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**7-7**);
- Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-*p*-tolil-ciclopentil)-heptanoico (**7-9**);
- 35 Ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**7-8**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**8-4**);
- * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**8-5**);
- * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-heptanoico (**8-6**);

- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-heptanoico (**8-7**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (**9-5**);
- 5 * Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (**9-6**);
- * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (**9-7**);
- * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (**9-8**);
- * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (**9-9**);
- 10 * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (**9-10**);
- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (**9-11**);
- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (**9-12**);
- 15 * Éster metílico de ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-iniloxi)-acético (**10-6**);
- * Ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-iniloxi)-acético (**10-7**);
- * Éster metílico de ácido ((Z)-4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-eniloxi)-acético (**11-1**);
- 20 * Ácido ((Z)-4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-eniloxi)-acético (**11-2**);
- * Éster metílico de ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-butoxi)-acético (**11-3**);
- * Ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-butoxi)-acético (**11-4**);
- 25 Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (**13-3**);
- Ácido [3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (**13-4**);
- * Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (**14-3**);
- 30 * Ácido [3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (**14-4**);
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**15-6**);
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**15-7**);
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(1-oxo-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**15-8**);
- 35 Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(1-oxo-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**15-9**);
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**15-10**);
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-indan-5-il-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**15-12**);
- Ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**15-11**);
- Ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-indan-5-il-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**15-13**);
- 40 * Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**16-4**);

- * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**16-5**);
- * Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**16-6**);
- * Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (**16-7**);
- 5 * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-indan-5-il-ciclopentil)-heptanoico (**16-9**);
- * Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (**16-8**);
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-indan-5-il-ciclopentil)-heptanoico (**16-10**);
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (**17-3**);
- Ácido 7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (**17-4**);
- 10 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**17-5**);
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**17-6**);
- * Ácido 3-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-benzoico (**18-13**);
- * Éster etílico de ácido 3-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-benzoico;
- * Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-tiofeno-2-carboxílico (**102**);
- 15 * Éster metílico de ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-tiofeno-2-carboxílico;
- * Éster isopropílico de ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-tiofeno-2-carboxílico;
- 20 * Ácido 3-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentilmetil)-propil)-propiónico (**20-5**);
- * Éster metílico de ácido 3-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentilmetil)-propil)-propiónico;
- * Ácido 3-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenil)-propiónico (**104**);
- 25 * Éster metílico de ácido 3-[3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenil]-propiónico;
- * Ácido 2-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-tiazol-5-carboxílico (**21-7**);
- * Éster etílico de ácido 2-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-tiazol-5-carboxílico;
- 30 Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**22-3**);
- Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**23-5**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**110**);
- 35 * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**24-4**);
- * Éster isopropílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico (**114**);
- 40 * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico;

- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(3-ciclohexil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (**115**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(3-ciclohexil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- 5 * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(3-ciclohexil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico (**116**);
- * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(3-ciclohexil-1-hidroxi-propil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(2-ciclohexil-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (**117**);
- 10 * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(2-ciclohexil-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(2-ciclohexil-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico (**118**);
- * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(2-ciclohexil-1-hidroxi-etil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico;
- 15 * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-5,5-dimetil-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-5,5-dimetil-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**119**);
- * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-5,5-dimetil-hexil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico;
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-5,5-dimetil-hexil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico (**120**);
- 20 * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Éster isopropílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**121**);
- 25 * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico;
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-fenil-etil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico (**122**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**123**);
- 30 * Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico;
- * Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico (**124**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-heptil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- 35 * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-heptil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**125**);
- * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-butil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-butil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**126**);
- * Éster isopropílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-butil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- 40 * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-pentil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;
- * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-pentil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**127**);

* Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;

* Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**128**);

* Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[3-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;

5 * Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[3-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**129**);

* Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[3-(1-hidroxi-pentil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;

* Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[3-(1-hidroxi-pentil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**130**);

10 * Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-heptil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;

* Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-heptil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**131**);

* Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico;

* Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (**132**);

15 * Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico (**26-2**);

* Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico;

* Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico; y

* Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (211217).

20 Un agonista selectivo de la prostaglandina EP₂ es un compuesto más activo en un receptor de prostaglandina EP₂ que en otro receptor de prostaglandina.

Una realización es un compuesto que contiene un agonista selectivo de la prostaglandina EP₂ donde la cadena- ω contiene un fenilo sustituido, donde, al menos, un sustituyente es un hidrocarbilo o un hidroxihidrocarbilo no lineal, donde dicho compuesto es eficaz en la reducción de la PIO en monos, en un 20%, como mínimo.

25 La reducción de la PIO en monos, según se usa en la presente, significa la reducción de la PIO mediante el método aquí expresado.

En una realización, el compuesto tiene un valor de CI₅₀ de menos que 1 μ M. En otra realización, el compuesto es más de 100 veces más activo en el receptor de EP₂ que cualquier otro receptor. En otra realización, el compuesto es más de 1000 veces más activo en el receptor EP₂ que en cualquier otro receptor.

30 La cadena- ω tiene el significado que normalmente adopta en la materia. En el caso de la prostaglandina E₂, la cadena- ω se encuentra en la tercera posición del anillo de ciclopentanona, donde la posición 1 es el carbonilo y la cadena- α ocupa la posición 2. No obstante, el significado del término cadena- α debe adaptarse según las variaciones sintéticas que se realicen en la prostaglandina E₂. Una persona con capacidades normales en el área puede diferenciar fácilmente los análogos sintéticos de la cadena- ω y los derivados de la prostaglandina E₂. Por ejemplo, la cadena- ω podría encontrarse en la tercera posición en un clorociclopentano-1 con la cadena- α en la posición 2.

35 Es posible que fenilo sustituido, donde, al menos, un sustituyente sea un hidrocarbilo o un hidroxihidrocarbilo no lineal tenga sustituyentes adicionales que no son hidrocarbilo ni hidroxihidrocarbilo no lineal, es decir, al menos, un sustituyente es un hidrocarbilo o un hidroxihidrocarbilo no lineal y al menos un sustituyente no lo es.

40 Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles para la prevención o el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular en mamíferos, o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular. También son útiles para el tratamiento de las enfermedades conocidas en el área como susceptibles de tratamiento con agonistas de prostaglandina EP₂, como las detalladas anteriormente.

45 Las personas con conocimientos especializados en el área comprenderán fácilmente que para la administración o la fabricación de medicamentos, los compuestos aquí expresados pueden mezclarse con excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que, en sí, son bien conocidos en el área.

Específicamente, un fármaco que debe administrarse por vía sistémica, puede elaborarse como polvo, píldora, comprimido o formulaciones similares, o como solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para la administración oral, parenteral o por inhalación.

5 En el caso de las formas posológicas o los medicamentos sólidos, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas posológicas sólidas pueden no tener recubrimiento o estar recubiertas mediante técnicas conocidas, a fin de demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por ende, brindar una acción sostenida durante un período más prolongado. Puede utilizarse, por ejemplo, un material de demora temporal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También pueden estar recubiertas mediante la técnica descrita en las Patentes Estadounidenses N.º 4,256,108; 4,166,452 y 4,265,874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las formas posológicas líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, contener una solución o una suspensión de uno o más de los compuestos actualmente útiles y los excipientes farmacéuticos opcionales en un vehículo como, por ejemplo, agua, suero fisiológico, dextrosa en solución acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar una solución o una suspensión. Si así se desea, el complejo farmacéutico que se administrará también puede contener cantidades menores de sustancias adyuvantes no tóxicas como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares. Constituyen ejemplos típicos de tales agentes adyuvantes el acetato de sodio, el monolaurato de sorbitán, la trietanolamina, el acetato de sodio, el oleato de trietanolamina, etc. Los métodos que efectivamente se usan para preparar tales formas posológicas son conocidos, o serán evidentes, para quienes tienen las competencias específicas en la materia; consultar, por ejemplo, Remington, Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, 16.ª edición, 1980. La composición de la formulación que se administrará, en todo caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útiles en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

25 Por lo general, la administración parenteral se caracteriza por ser una inyección, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Las sustancias inyectables pueden prepararse de maneras convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adaptables para solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Constituyen excipientes adecuados, por ejemplo, el agua, el suero fisiológico, la dextrosa, el glicerol, el etanol y similares. Además, si así se desea, los complejos farmacéuticos inyectables que se administrarán también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares.

35 La cantidad del compuesto o de los compuestos actualmente útiles depende, por supuesto, del (de los) efecto(s) terapéutico(s) deseado(s), del mamífero específico que reciba el tratamiento, de la gravedad y la naturaleza de la afección del mamífero, del modo de administración, de la potencia y la farmacodinamia del compuesto o de los compuestos en particular y del criterio del médico que indique el (los) compuesto(s). La dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico del (de los) compuesto(s) actualmente útil (útiles) se encuentra, preferentemente, dentro del rango de alrededor de 0,5 o alrededor de 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

40 Un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico se formula para que se pueda administrar por vía tópica en el ojo. La comodidad debe maximizarse lo más posible, aunque a veces las consideraciones de la formulación (p. ej., la estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad inferior a la óptima. En caso de que no pueda maximizarse la comodidad, el líquido debe formularse de manera tal que sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico debería envasarse para un uso único o contener un conservante para impedir la contaminación en caso de usos múltiples.

45 Para aplicación oftálmica, las soluciones o los medicamentos con frecuencia se preparan mediante una solución salina fisiológica como vehículo principal. Preferentemente, se debería mantener las soluciones oftálmicas en un pH conveniente, con un sistema de amortiguación adecuado. Es posible que las soluciones oftálmicas también contengan conservantes, estabilizantes o surfactantes convencionales, aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

50 Los conservantes que pueden usarse en los complejos farmacéuticos de la presente invención incluyen cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio y nitrato fenilmercurio. Un surfactante útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de esta invención. Estos vehículos incluyen, entre otros, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxameros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

55 Pueden agregarse ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otra sustancia adecuada que ajuste la tonicidad y resulte aceptable desde el punto de vista oftálmico.

Pueden usarse diversos amortiguadores y medios para ajustar el pH en la medida en que la preparación obtenida sea aceptable desde el punto de vista oftálmico. En función de lo anterior, los amortiguadores incluyen

amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones en la medida en que sea necesario.

5 En un sentido similar, un antioxidante aceptable desde el punto de vista oftálmico para uso en esta invención incluye metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado y hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante es el edetato disódico, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en su sustitución o en conjunto con él.

Los ingredientes habitualmente se usan en las siguientes cantidades:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
principio activo	Alrededor de 0,001-5
Conservante	0-0,10
Vehículo	0-40
sustancia para ajustar la tonicidad	1-10
amortiguador	0,01-10
sustancia para ajustar el pH	cantidad necesaria para lograr un pH de 4,5 a 7,5
antioxidante	cantidad necesaria
surfactante	cantidad necesaria
agua purificada	cantidad necesaria para llegar al 100%

10

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contengan el compuesto divulgado en el presente documento. Por lo general, las formulaciones tópicas pueden contener un sistema de vehículo farmacéutico cosolvente, emulsionante, mejorador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

15 La dosis real de los compuestos activos de esta invención depende del compuesto específico y de la afección que se trate; quienes tengan las competencias específicas en la materia sabrán seleccionar la dosis adecuada.

El siguiente ejemplo describe la síntesis de los compuestos de conformidad con la invención, así como los ejemplos de referencia.

20

Ejemplo I

25 **Éster metílico de ácido propil-ciclobutanocarboxílico-1 (1-2).** Se agregó éster 1-1 (2,043 g, 15,9 mmol) a -78 °C, a una solución de LDA (8 ml, 16 mmol, 2 M en heptano/THF/etilbenceno) en THF (16 ml), que se enjuagó con 1 ml de THF. Se agitó la reacción durante 30 min a -78 °C y, luego, se permitió que se calentara a temperatura ambiente. Después, se agregó la solución de enolato, mediante una cánula, a una solución de yoduro de *n*-propilo (4,087 g, 30 24 mmol) en 8 ml de DMSO. La temperatura interna se mantuvo entre 16-20 °C mediante el enfriamiento con un baño helado. Después de 1 h, se retiró el solvente y se diluyó el residuo con H₂O (150 ml). Se extrajo la mezcla obtenida con hexanos (2 x 120 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con HCl al 2% (100 ml) y salmuera (100 ml). Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución orgánica. Se combinó el producto crudo de otra reacción realizada (a partir de 14,858 g, 116 mmol de 1-1) y se purificó el producto combinado mediante destilación simple bajo presión reducida, para obtener 1-2 (9,744 g, 49%).

(1-propilciclobutil)-metanol (1-3). Se agregaron LiBH₄ (524 mg, 24 mmol) y metanol (1 ml) a una solución a 0 °C de 1-2 (1,935 g, 11,4 mmol) en éter (22 ml). Después de 1 h a 0 °C y de 1,5 h a temperatura ambiente, se agregó lentamente NaOH 41 ml 2 M y la mezcla obtenida se agitó durante 1 h. La mezcla, luego, se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml) y la solución combinada de diclorometano se lavó con solución saturada de NH₄Cl y salmuera (150 ml cada uno). Luego, se secó, se filtró y se evaporó la solución orgánica. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano) se obtuvo 1-3 (1,229 g, 87%).

Propil-ciclobutanocarbaldehído-1 (1-4). Se trataron una mezcla helada de N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) (1,683 g, 14,4 mmol), 1-3 (1,229 g, 9,59 mmol) y tamices moleculares 4Å (5,5 g) en diclorometano (20 ml) se trataron con perrutenato de tetrapropilamonio (*tetrapropylammonium perruthenate*, TPAP) (179 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y, luego, se permitió que se calentara a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se filtró con una almohadilla de gel de sílice (diclorometano) y se evaporó el diclorometano. El producto crudo se combinó con el producto crudo de otro lote (a partir de 4,986 g, 38,9 mmol de 1-3) y se purificó el producto combinado mediante destilación en condiciones de presión reducidas después de la cromatografía flash en gel de sílice (15% éter/pentano) para arrojar 1-4 (2,649 g, 43%).

2-(4-bromo-fenil)-2-metil-propan-1-ol (2-2). Se agregaron LiBH₄ (387 mg, 17,8 mmol) y metanol (0,75 ml) a una solución de 2-1 a 0 °C (2,07 g, 8,05 mmol) en éter (75 ml). Después de 30 min a 0 °C y de 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se aplacó mediante la incorporación lenta de 40 ml de NaOH de 2 M. Las capas se separaron y se continuó extrayendo la capa acuosa con diclorometano (3 x 40 ml). Se lavó la solución orgánica combinada con salmuera y, luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (20% etanoato de etilo/hexanos) se obtuvo 2-2 (1,780 g, 97%).

[2-(4-bromo-fenil)-2-metilo-propoxi]-terc-butil-dimetil-silano (2-3). Se agregó TBSOTf (2,9 ml, 12,6 mmol) a una solución de 0 °C de 2-2 (1,893 g, 8,26 mmol) y 2,6-lutidina (2,9 ml, 24,9 mmol) en diclorometano (24 ml). Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y, después de 1 h, se agregó una solución saturada de 50 ml de NaHCO₃. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 60 ml) y la solución de etanoato de etilo combinada se lavó con salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexanos) se obtuvo 2-3 (2,767 g, 98%).

1-(4-bromo-fenil-ciclobutanol) (3-1). Se agregó *n*-butilitio (1,2 ml, 1,92 mmol, 1,6 M/hexanos) a -78 °C, a una solución de dibromobenceno-1,4 (489 mg, 2,07 mmol) en THF (4,2 ml). Después de 30 min, se incorporó una solución de ciclobutanona (141 mg, 2,01 mmol) en THF mediante una cánula, y se enjuagó con 0,5 ml de THF. Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y, después de 2 h, se agregó solución saturada de NH₄Cl. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 30 ml) y se lavó la solución de etanoato de etilo con salmuera. Entonces, la solución se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (5% → 10% de etanoato de etilo/hexanos) se obtuvo 3-1 (235 g, 54%).

1-(4-bromo-fenil-ciclobutanol)-terc-butil-dimetil-silano (3-2). Se agregó TBSOTf (360 µl, 1,57 mmol) a una solución de 3-1 a 0 °C (235 g, 1,04 mmol) y trietilamina (450 µl, 3,23 mmol) en diclorometano (3 ml). Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y, después de 1 h, se agregó una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 30 ml) y la solución de etanoato de etilo combinada se lavó con salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexanos) se obtuvo 3-2 (329 g, 93%).

Procedimiento representativo para la reacción de dibromobenceno con aldehídos: (bromo-fenil-4)-ciclohexilo-metanol (4,2, R = ciclohexilo, sustitución para)-. Se incorporó *n*-BuLi (14,4 ml, 23 mmol) a una solución de -78 °C de dibromobenceno-1,4 (5,442 g, 23,1 mmol) en THF (48 ml). La mezcla obtenida se agitó durante 30 min y, luego, se incorporó una solución de ciclohexanocarbaldehído (2,9 ml, 24,1 mmol) en THF (10 ml) mediante una cánula. Se permitió que la solución turbia obtenida se calentara a temperatura ambiente y se la agitó durante 2 h más. Luego, se agregó la solución saturada de NH₄Cl (200 ml) y la mezcla se extrajo con etanoato de etilo (3 x 100 ml). La solución de etanoato de etilo combinada se lavó con salmuera (150 ml) y, luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (10% de etanoato de etilo/hexanos → 15% → 20%) se obtuvo el alcohol del título (5,095 g, 18,9 mmol, 82%).

Procedimiento representativo para la protección con TBS de los alcoholes de la cadena inferior: [(bromo-fenil-4)-ciclohexilo-metoxi]-terc-butil-dimetil-silano (4-3, R = ciclohexilo, sustitución para)-. Se trató una solución helada de 4-2 (5,095 g, 18,9 mmol) con 2,6-lutidina (2,9 ml, 24,9 mmol) y TBSOTf (5,2 ml, 22,6 mmol). Después de 2 h, se agregó una solución saturada de 100 ml de NaHCO₃ y la mezcla obtenida se extrajo con 50 ml de diclorometano. La solución de diclorometano se lavó con 1 M de HCl (100 ml) y 100 ml de salmuera y, luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice se obtuvo el éter del título, TBS (6,772 g, 17,7 mmol, 94%).

[(bromo-fenil-4)-(propil-ciclobutil-1)-metoxi]-*terc*-butil-dimetil-silano (4-3, R = propilciclobutil, sustitución para). Este compuesto se preparó mediante la secuencia representativa (figura 4), a partir de dibromobenceno-1,4 y aldehído 1-4.

5 [(bromo-fenil-3)-(propil-ciclobutil-1)-metoxi]-*terc*-butil-dimetil-silano (4-3, R = propilciclobutil, sustitución meta). Este compuesto se preparó mediante la secuencia representativa (figura 4), a partir de dibromobenceno-1,3 y aldehído 1-4.

10 **Procedimiento representativo para la agrupación de 2 componentes: éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-((*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil-metil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil-hept-5-enoico (5-3).** Se agregó *n*-Buli (1,1 ml, 1,76 mmol, 1,6 M/hexanos) a una solución de -78 °C de tiofeno (195 mg, 2,32 mmol) en éter (2 ml). Se permitió que la reacción se agitara a 0 °C y, luego, se volvió a enfriar a -78 °C. La solución obtenida del litio tiofeno se trasvasó con una cánula a una mezcla de CuCN (226 mg) en éter (2 ml). Se permitió que se agitara la suspensión obtenida a temperatura ambiente durante 30 min, y a -78 °C durante 30 min.

15 En otro matraz, se agregó *t*-BuLi (2,3 ml, 3,91 mmol) a una solución de -78 °C de S-1 (747 mg, 1,95 mmol) en éter (2 ml). Se agitó la suspensión durante 1 h y, luego, se trasvasó la fórmula a la mezcla de litio tienilcianocuprato-2, que se enjuagó con 1 ml de éter. Se agitó la mezcla obtenida durante 15 min, a 0 °C y, luego, se volvió a enfriar a -78 °C. Luego, se agregó una solución de enona 5-2 (578 mg, 1,64 mmol, obtenida de Nissan Chemical Industries, LTD, División de Sustancias Químicas 3-7-1 Kanda-Nishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokio 101-0054, Japón) en éter (2 ml) mediante una cánula, que se enjuagó con 1 ml de éter. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, durante 1 h a 0 °C y durante 15 min a temperatura ambiente.

20 Luego, la reacción se aplacó mediante la incorporación de una solución de NH₄OH concentrado al 10% en NH₄CL saturado. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3x), y la solución de etanoato de etilo combinado se lavó con salmuera. Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 4%/hexanos → 5%) se obtuvo la cetona del título (760 mg, 71%).

30 **Procedimiento representativo para la desprotección de TBS con HF-piridina: éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (5-4).** Se agregó HF-piridina (1,8 ml) a una solución helada CH₃CN (9 ml) de 5-3 (196 mg, 0,30 mmol). Se agitó la reacción durante 1 h y, luego, se aplacó mediante la incorporación de solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla obtenida con diclorometano y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución de diclorometano combinado. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 50%/hexanos) se obtuvo el diol del título 5-4 (117 mg, 91%).

35 **Procedimiento representativo de hidrólisis de ésteres metílicos con esterasa hepática de conejos: ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (5-5).** Durante la noche, se agitó una mezcla de 5-4 (46 mg, 0,11 mmol) y esterasa hepática de conejos (8 mg) en CH₃CN (0,45 ml)/amortiguador de fosfato con pH 7,2 (9 ml). Se coevaporó la mezcla con CH₃CN, y se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (5% metanol/diclorometano) para obtener el ácido 5-5 del título (36 mg, 80%). 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7,3-7,1 (4 H, m) 5,3-5,2 (2 H, m) 5,5-4,5 (3 H, s amplia) 4,4-4,3 (2 H, m) 3,0-2,7 (2 H, m) 2,6-0,8 (21 H, m superpuesta).

40 **Procedimiento representativo para la hidrogenación de la cadena superior: Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se agitó una mezcla de éster 5-4 (67 mg, 0,16 mmol) y Pd/C al 5% (49 mg) en metanol (12 ml), en H₂ a 1 atm durante 4 h. La mezcla se filtró con celite y el solvente se evaporó. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 50%/hexanos) se obtuvo el éster del título (15 mg, 22%).

45 **Ácido 7-((1R,2S,3R)-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico (5-8).** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos.

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico. Se siguió una secuencia análoga a la que se utilizó para preparar 5-4 (figura 4,5), a partir de [(bromo-fenil-4)-(propil-ciclobutil-1)-metoxi]-*terc*-butil-dimetil-silano (4-3).

50 **Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.

Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico. Se siguió una secuencia análoga a la que se utilizó para preparar 5-7 (figura 5).

- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- 5 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico.** Se siguió una secuencia análoga a la que se utilizó para preparar **5-4** (figura 5), a partir de 1-bromo-4-*terc*-butilbenceno en lugar de **5-1**.
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- 10 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo.
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-3-hidroxi-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- 15 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico.** Se siguió una secuencia análoga a la que se utilizó para preparar **5-4** (figura 2, 5), a partir de **2-3** en lugar de **5-1**.
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- 20 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo, se usó etanoato de etilo como solvente y se agitó el preparado durante la noche.
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- 25 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (e1-2).** Se siguió una secuencia análoga a la que se utilizó para preparar **5-4** [a partir de **3-2** en lugar de **5-1** (figura 3, 5)] con la excepción del paso de desprotección de TBS, que se efectuó a través del siguiente procedimiento (ver la ecuación 1): Se permitió que una mezcla de **e1-1** (46 mg, 0,075 mmol) en AcOH/H₂O/THF 3:1:1 (0,6 ml) se agitara a temperatura ambiente. Después de 2 días, se agregó una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Se secó, se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano (Na₂SO₄). En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 50%/hexanos) se obtuvo el diol del título, **e1-2** (6 mg, 21%).
- 30 **Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir de **e1-2**.
- 35 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo, se usó etanoato de etilo como solvente y se agitó el preparado durante la noche.
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- 40 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico.** Se siguió una secuencia análoga a la que se utilizó para preparar **5-4** (figura 4,5), a partir de [(bromo-fenil-3)-(propil-ciclobutil-1)-metoxi]-*terc*-butil-dimetil-silano (**4-3**).
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (e2-1).** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- 45 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se utilizó el procedimiento de hidrogenación representativo.
- Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-heptanoico.** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.

- 5 **Procedimiento representativo para la formación de amida secundaria: Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (2-hidroxi-etil)-amida (e2-2, R = 2-hidroxietil, ecuación 2).** Se agregaron DMF (0,5 ml) y N-hidroxisuccinimida (12 mg, 0,10 mmol) al ácido e2-1 (8 mg, 0,02 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min y se agregó 1-(3-dimetilaminopropil)-3-clorhidrato de etilcarbodiimida (EDCI) (39 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se agregó aminoetanol-2 (6 µl, 0,10 mmol). Después de agitarla durante la noche, se diluyó la reacción con etanoato de etilo y la mezcla obtenida se lavó con H₂O (3 x 15 ml) y salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución orgánica. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (5% → 7% metanol/diclorometano) se obtuvo la amida del título (5,4 mg, 63%).
- 10 **Amida etílica de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (e2-2, R = etil).** Se siguió un procedimiento análogo al que se usó anteriormente.
- 15 **Amida etílica de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (e2-2, R = H).** Se agregaron diclorometano (0,2 ml) y trietilamina (15 µl, 0,11 mmol) a e2-1 (8 mg, 0,02 mmol). Se agitó la reacción durante 10 min, se enfrió en un baño helado, y se le agregó clorofórmio de etilo (7 µl, 0,073 mmol). Después de 1 h a 0 °C, se agregó NH₄OH_{aq} concentrado (10 µl, 0,26 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente y, luego, se agregó HCl 0,5 M (5 ml). La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 25 ml) y la solución combinada de etanoato de etilo se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (5% metanol/diclorometano) se obtuvo la amida del título (2,2 mg, 28%).
- 20 **Procedimiento representativo para la reducción de la cetona C9: éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (6-1).** Se agregó L-selectrida (300 µl, 0,3 mmol, 1M/THF) a -78 °C a una solución de cetona 5-3 (159 mg, 0,24 mmol) en 12 ml de THF. Se agitó la reacción durante 30 min a -78 °C y, luego, se agregó H₂O₂ al 3% (7 ml). Se agitó la reacción durante 2 h a temperatura ambiente y, luego, se vertió en una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con etanoato de etilo (3 x 50 ml) y la solución combinada de etanoato de etilo se lavó con salmuera para, luego, secarse (Na₂SO₄), filtrarse y evaporarse. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (8% etanoato de etilo/hexanos) se obtuvo el alcohol del título (149 mg, 93%).
- 25 **Procedimiento representativo para la conversión de alcohol C9 en el cloruro C9: éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil-metil]-fenil}-5-cloro-ciclopentil)-hept-5-enoico (6-2).** Se agregaron MsCl (125 µl, 1,62 mmol) a una solución de 6-1 (117 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (250 µl, 1,79 mmol) en dicloroetano-1,2 (0,5 ml). Se agitó la reacción durante 3 h y, luego, se la aplacó mediante la incorporación de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml), y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano para obtener el mesilato crudo (196 mg).
- 30 Se agitó una mezcla del mesilato crudo y (*n*-Bu)₄NCl (214 mg, 0,077 mmol) en tolueno (1,8 ml) a 40 °C durante la noche. Luego, se filtró la mezcla a través de gel de sílice para obtener el cloruro del título, 6-2 (24 mg, 20%) junto con un compuesto con contenido de mono TBS (36 mg, 36%).
- 35 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (6-3).** Se agregó HF-piridina (0,60 ml) a una solución a 0 °C de CH₃CN de cloruro 6-2 (24 mg, 20%) y al derivado de mono TBS (36 mg, 36%). Se agitó la reacción durante 1 h y, luego, se la aplacó mediante la incorporación de solución saturada de NaHCO₃. Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 30 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (20% etanoato de etilo/hexanos) se obtuvo el diol del título, 6-3 (37 mg, 93%).
- 40 **Procedimiento representativo para la hidrólisis del éster metílico C1 con LiOH: Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (6-4).** Se agregó LiOH acuoso (0,75 ml, 0,75 mmol, 1 M) a una solución de éster 6-3 (32 mg, 0,07 mmol) en THF (4 ml). Se agitó la reacción durante la noche y, luego, se agregó HCl 1 M. La mezcla obtenida se extrajo con diclorometano y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (3% metanol/diclorometano) seguida de la cromatografía en capa fina preparativa (5% metanol/diclorometano) se obtuvo el ácido del título (26 mg, 83%). 300 MHz ¹H NMR (CDCl₃, ppm) δ 7,3-7,2 (4 H, m) 5,41-5,35 (2 H, m) 4,42-4,36 (1 H, m) 4,34 (1 H, d, J = 7,3 Hz) 4,2-4,1 (1 H, m) 2,7-0,8 (23 H, m superpuestas).
- 45 **Éster isopropílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (6-5).** Se siguió un procedimiento análogo al que se usó para preparar 16-6.
- 50 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico (6-6) y éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexilmetil)-fenil]-3-hidroxi-**
- 55

- ciclopentil]-heptanoico (6-8)**. Se empleó el procedimiento de hidrogenación representativo, a partir de **6-3** (52 mg, 0,12 mmol), Pd/C al 5% (32 mg) en 6 ml de metanol. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 50%/hexanos) se obtuvieron **6-6** (18 mg, 35%) y el producto **6-8** desoxigenado (27 mg, 52%).
- 5 **Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico (6-7)**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH.
- Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico (6-9)**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH.
- Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico**. Se siguió una secuencia análoga a la que se usó para preparar **6-3** (figura 6).
- 10 **Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico**. Se siguió una secuencia análoga a la que se usó para preparar **6-6** (figura 6).
- 15 **Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico**. Se siguió una secuencia análoga a la que se usó para preparar **6-3** (figura 6).
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- 20 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico**. Se siguió una secuencia análoga a la que se usó para preparar **6-6** (figura 6).
- Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- 25 **Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico**. Se siguió una secuencia análoga a la que se usó para preparar **6-3** (figura 6).
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico**. Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo, y se agitó la reacción durante la noche.
- 30 **Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico**. Se siguió un procedimiento análogo al que se usó para preparar **16-6**.
- 35 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico**. Se siguió una secuencia análoga a la que se usó para preparar **6-3** con la excepción del paso de desprotección de TBS, que se efectuó mediante un procedimiento análogo al que se usó para preparar **e1-2**.
- Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- 40 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico**. Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo, se usó etanoato de etilo como solvente y se agitó el preparado durante la noche.
- Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil)-heptanoico**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.
- 45 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico**. Se siguió una secuencia análoga a la que se usó para preparar **6-3** (figura 2, 5, 6), a partir de **2-3** en lugar de **5-1**.

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.

5 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico.** Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo, se usó etanoato de etilo como solvente y se agitó el preparado durante la noche.

Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico. Se usó el procedimiento representativo de LiOH, a partir del éster metílico correspondiente.

10 **Éster isopropílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico.** Se siguió un procedimiento análogo al que se usó para preparar 16-6, a partir del ácido correspondiente.

15 **Éter de bromobencilo-4 (metoxibencilo-4) (7-2).** Se agregó una solución de alcohol 4-bromobencilo (2,011 g, 10,7 mmol) en THF (42 ml) a una mezcla de NaH (663 mg, 16,6 mmol, 60% en aceite) en DMF (13 ml). Se agitó la mezcla durante 1,5 h y se agregó cloruro de 4-metoxibencilo (MPMCl, 2 ml, 14,8 mmol). Después de 24 h, se agregó una solución saturada de 100 ml de NH₄Cl. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 60 ml) y la solución combinada de etanoato de etilo se lavó con agua y salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 5%/hexanos) se obtuvo **7-2** (2,43 g, 98%).

20 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(4-metoxi-benciloximetil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (7-3).** Se siguió el procedimiento representativo de agrupación de 2 componentes, según se describe respecto de 5-3, y esto dio lugar a **7-3** (1,548 g, 73%).

25 **Procedimiento representativo para la desprotección de DDQ de los éteres MPM: Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(4-hidroximetoxi-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (7-4):** se agregó DDQ (24 mg, 0,10 mmol) a una mezcla de **7-3** (47 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (1,6 ml)/H₂O (80 µl). Después de 1,5 h, se agregó solución saturada de 10 ml de NaHCO₃. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 30 ml) y la solución combinada de etanoato de etilo se lavó con salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 25%/hexanos) se obtuvo **7-4** (25 mg, 67%).

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (7-5). Se usó el procedimiento representativo de desprotección de HF-piridina para obtener **7-5** (165 mg, 65%).

30 **Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (7-6).** Se usó el procedimiento representativo de la esterasa hepática de conejos.

35 **Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (7-7).** Durante 5 h, una mezcla de **7-5** (17 mg, 0,05 mmol) y catalizador de Wilkinson (12 mg, 0,01 mmol) en 1 ml de THF, se agitó en H₂ a 1 atm (balón). Luego, la mezcla se filtró con celite y los elementos volátiles se evaporaron. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 65%/hexanos) se obtuvo **7-7** (11 mg, 62%).

Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-*p*-tolil-ciclopentil]-heptanoico (7-9). Se usó el procedimiento representativo de H₂, Pd/C, se reemplazó metanol con etanoato de etilo como solvente y se agitó durante la noche. Esto permitió obtener **7-9** (43 mg, 79%).

40 **Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (7-8).** Se usó el procedimiento representativo de la esterasa hepática de conejos.

Ácido 7-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-*p*-tolil-ciclopentil]-heptanoico (7-10). Se usó el procedimiento representativo de la esterasa hepática de conejos.

45 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-hidroxi-2-[4-(4-metoxi-benciloximetil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (8-1).** Se usó el procedimiento representativo de L-selectrida.

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-2-[4-(4-metoxi-benciloximetil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (8-2) y éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5S)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(4-metoxi-benciloximetil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (8-3). Se usó el procedimiento representativo mediante el cual se obtuvo **8-2** (365 mg, 39%) y **8-3** (290 mg, 38%).

50 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico (8-4).** Se usó el procedimiento representativo de DDQ que dio lugar a **8-4** (184 mg, 84%).

- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico (8-5). Se usó el procedimiento representativo de LiOH.
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-heptanoico (8-6). Se siguió el procedimiento representativo de H₂, Pd/C y se usó etanoato de etilo como solvente.
- 5 Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-heptanoico (8-7). Se usó el procedimiento representativo de LiOH.
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-1). Se usó el procedimiento representativo de DDQ.
- 10 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-2-(4-formil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-2). Se trató una mezcla helada de **9-1** (43 mg, 0,089 mmol), tamices moleculares 4Å (56 mg) y NMO (16 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (0,5 ml) con TPAP (3 mg, 0,009 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y, luego, durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con etanoato de etilo. Se evaporaron los solventes y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 10%/hexanos) a fin de obtener **9-2** (34 mg, 79%).
- 15 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-3). Se agregó cloruro de *i*-propilmagnesio (335 µl, 0,67 mmol, 2M/THF) a una solución helada de **9-2** (161 mg, 0,34 mmol) en THF (1,4 ml). Se agitó la reacción durante 3 h a 0 °C y, luego, se la aplacó mediante la incorporación de solución saturada de 20 ml de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con etanoato de etilo (3 x 30 ml) y la solución combinada de etanoato de etilo se lavó con salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (5% → 7% → etanotato de etilo al 9%/hexanos) se obtuvo **9-3** (76 mg, 43%).
- 20 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-4). Se siguió el procedimiento anterior, y se usó *t*-BuMgCl en lugar de cloruro de *i*-propilmagnesio para obtener **9-4** (60 mg, 62%).
- 25 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-5). Se siguió el procedimiento representativo de desprotección de HF-piridina para obtener **9-5** (45 mg, 81%).
- 30 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-6). Se siguió el procedimiento representativo de desprotección de HF-piridina para obtener **9-6** (84 mg, 96%).
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-7). Se siguió el procedimiento representativo de hidrólisis mediada por LiOH.
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (9-8). Se siguió el procedimiento representativo de hidrólisis mediada por LiOH.
- 35 Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (9-9). Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo y se usó etanoato de etilo como solvente.
- 40 Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (9-10). Se siguió el procedimiento de hidrogenación representativo y se usó etanoato de etilo como solvente.
- Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (9-11). Se usó el procedimiento representativo de LiOH.
- 45 Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico (9-12). Se usó el procedimiento representativo de LiOH.
- 50 Procedimiento representativo de agrupación de tres componentes: éster metílico de ácido [4-((1R,2S,3R)-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-((*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil-metil)-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-but-2-iniloxi]-acético (10-3). Se agregó *t*-Buli (3,3 ml, 5,6 mmol, 1,7 M/pentano) a -78 °C a una solución de THF (4,0 ml) de **5-1** (990 mg, 2,58 mmol). Después de 30 min, se agregó Me₂Zn (1,5 ml, 3,0 mmol, 2M/tolueno) y se colocó el matraz en un baño helado durante 15 min. La reacción volvió a enfriarse a -78 °C, y se le agregó una solución de enona **10-1** (387 mg, 1,83 mmol, obtenida de Evotec OAI, 151 Milton Park, Abingdon, Oxon, OX 14 4SD, RU) en THF (2,0 ml) mediante una bomba de infusión durante 1,75 h, para luego enjuagar con 0,5 ml de THF. Se permitió

- que la reacción se agitará durante 30 min y, luego, se agregó HMPA (2,8 ml, 16,1 mmol) seguido de ioduro **10-2** (2,487 g, 9,3 mmol, preparado de conformidad con la Solicitud de Patente Estadounidense cuyo Número de Serie es 861,957, presentada el 3 de junio de 2004). La reacción se agitó a -40 °C durante 19 h y, luego, se aplacó mediante la incorporación de solución saturada de NH₄Cl (40 ml). Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice se obtuvo la cetona del título (563 mg, 0,86 mmol, 47%).
- Éster metílico de ácido [4-((1R,2S,3R,5S)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-((terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil-metil)-fenil)-5-hidroxi-ciclopentil)-but-2-inilo]-acético (10-4)**. Se agregó L-selectrida (0,76 ml, 0,76 mmol, 1 M/THF) a -78 °C a una solución de THF (20 ml) de **10-3** (415 mg, 0,63 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y, luego, se agregó H₂O₂ al 3% (14 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y, luego, se agregó solución saturada de NH₄Cl (60 ml). La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 40 ml) y la solución combinada de etanoato de etilo se lavó con salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 25%/hexanos) se obtuvo el alcohol del título (255 mg, 0,39 mmol, 61%).
- Éster metílico de ácido [4-((1R,2S,3R,5R)-3-(terc-butil-dimetil-silanilo)-2-(4-((terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil-metil)-fenil)-5-cloro-ciclopentil)-but-2-inilo]-acético (10-5)**. Se agregó MsCl (0,13 ml, 1,7 mmol) a una solución de diclorometano (2 ml) del alcohol (255 mg, 0,39 mmol) y trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol). Después de 2,5 h, se agregó una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano.
- Se agitó una mezcla del mesilato crudo y (*n*-Bu)₄NCl (1,032 g, 3,7 mmol) en tolueno (3,5 ml) a 40 °C durante 22 h. Se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y, después, se la filtró a través de gel de sílice y se la extrajo con etanoato de etilo. Se evaporó el solvente y se eliminó el residuo en el siguiente paso.
- Éster metílico de ácido (4-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-but-2-inilo)-acético (10-6)**. Se agregó HF-piridina (1,7 ml) a 0 °C a una solución de CH₃CN (10 ml) del cloruro crudo mencionado anteriormente (0,39 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 21 h y, luego, se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (255 ml). La mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 40%/hexanos → 45% → 50%) se obtuvo el diol del título (152 mg, 0,34 mmol, 87% a partir de **10-4**).
- Ácido (4-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-but-2-inilo)-acético (10-7)**. Durante 24 h, se agitó una mezcla de éster (11 mg, 0,024 mmol) y esterasa hepática de conejos (5 mg) en CH₃CN (0,2 ml)/amortiguador de fosfato de pH 7,2 (2 ml). Después, la mezcla se coevaporó con CH₃CN (2 x 50 ml) y el residuo se colocó en metanol al 10%/diclorometano y se filtró a través de lana de vidrio. En la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (metanol al 20%/diclorometano) se obtuvo el ácido del título (6 mg, 0,014 mmol, 57%).
- Éster metílico de ácido ((Z)-4-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-but-2-enilo)-acético (11-1)**. Se agregó etanol (95%, 2 ml) a NiCl₂ (47 mg, 0,36 mmol) y NaBH₄ (5 mg, 0,13 mmol). La mezcla negra obtenida se agitó durante 5 min y, luego, se agregó etilenediamina (35 µl, 0,52 mmol). Después de 15 min, se agregó una solución de alquino **10-6** (29 mg, 0,065 mmol) en 0,5 ml de etanol al 95% , y se enjuagó con 0,5 ml de etanol. El matraz se purgó con H₂ y se dejó agitar con H₂ a 1 atm durante 24 h. Luego, la mezcla se filtró a través con celite, se evaporó, y se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (45 → 50% etanoato de etilo/hexanos) para obtener 17 mg (0,038 mmol, 58%) de **11-1**.
- Ácido ((Z)-4-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-but-2-enilo)-acético (11-2)**. Se siguió el procedimiento representativo de la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- Éster metílico de ácido (4-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-butoxi)-acético (11-3)**. Se agitó una mezcla de **10-6** (11 mg, 0,024 mmol) y Pd/C al 5% (6 mg, 0,003 mmol) en etanoato de etilo (1 ml) en H₂ a 1 atm (balón) durante 18 h. Se filtró y se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (etanoato de etilo al 45%/hexanos) para obtener **11-3** (8 mg, 0,018 mmol, 75%).
- Ácido (4-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-butoxi)-acético (11-4)**. Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos, a partir del éster metílico correspondiente.
- Éster metílico de ácido (3-hidroximetilo-fenoxi)-acético (12-2)**. Se trató una mezcla de **12-1** (5,031 g, 40,5 mmol) y K₂CO₃ (5,750 g, 41,6 mmol) en 10 ml de metanol con metil bromoacetato (3,9 ml, 42,4 mmol). Se agitó la reacción

en un baño de aceite a 50 °C durante 23 h y, luego, se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, se agregó HCl (100 ml, 1 M) y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 75 ml). Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano, y se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 10% → 15% → 20% → 25%/hexanos) para obtener **12-2** (5,795 g, 29,5 mmol, 73%).

5 **Éster metílico de ácido (3-iodometil-fenoxi)-acético (12-3)**. Se agregaron diclorometano (85 ml) a Ph₃P (4,942 g, 18,8 mmol), imidazol (1,311 g, 19,3 mmol) e I₂ (4,735 g, 18,7 mmol). Se agitó la mezcla durante 5 min y, luego, se agregó una solución de **12-2** (2,937 g, 15,0 mmol) en 15 ml de diclorometano mediante una cánula. Se agitó la reacción durante 3 h, se agregó gel de sílice y se evaporó la mezcla. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 10% → 20% → 30%/hexanos) para obtener **12-3** (4,246 g, 13,9 mmol, 93%).

Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{3-[(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (13-2). Se usó el método representativo de agrupación de tres componentes, según se describe respecto de **10-3**, y dio lugar a **13-2** (278 mg, 43%).

15 **Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (13-3)**. Se usó el procedimiento representativo de desprotección de HF-piridina.

Ácido [3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-oxo-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (13-4). Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos.

20 **Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R,5S)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{3-[(S)-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-hidroxi-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (14-1)**. Se usó el procedimiento representativo de L-selectrida.

Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R,5R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{3-[(S)-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-5-cloro-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (14-2). Se usó el método representativo para la conversión del alcohol C9 al cloruro C9, según se describe para **6-2**.

25 **Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (14-3)**. Se usó el procedimiento representativo de desprotección de HF-piridina.

Ácido [3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético (14-4). Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos.

30 **5-bromo-indan-1-ol (15-2)**. Se agregó NaBH₄ (350 mg, 9,25 mmol) a una solución helada de cetona **15-1** (1,632 g, 7,73 mmol) en metanol (15 ml). Se permitió que la reacción se entibiara a temperatura ambiente y, después de 45 min, se agregaron 50 ml de HCl de 1 M. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 60 ml) y la solución combinada de etanoato de etilo se lavó con salmuera. Luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 25%/hexanos) para obtener **15-2** (1,607 g, 98%).

5-bromo-1-(4-metoxi-benciloxi)-indano (15-3). Se usó un procedimiento similar al de 7-2.

35 **Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[1-(4-metoxi-benciloxi)-indan-5-ilo]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (15-4)**. Se trató una solución a -78 °C de tiofeno (240 µl, 3,0 mmol) en éter (2,5 ml) con *n*-BuLi (2,1 ml, 3,36 mmol, 1,6 M/hexanos). Se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h y, luego, se la volvió a enfriar a -78 °C. Luego, se trasvasó con una cánula la mezcla obtenida a una mezcla a -78 °C de CuCN (306 mg, 3,4 mmol) en 2,5 ml de éter. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min y, luego, se la volvió a enfriar a -78 °C.

45 En otro matraz, se trató una solución a -78 °C de bromuro de arilo **15-3** (833 ml, 2,5 mmol) con *t*-BuLi (3,2 ml, 5,4 mmol, 1,7 M/pentano). Se agitó la mezcla obtenida durante 1 h a -78 °C y, luego, se agregó a la mezcla de 2-tienilCuCNLi anterior, y se enjuagó con 1 ml de éter. Se agitó la reacción durante 15 min a 0 °C y, después, se la volvió a enfriar a -78 °C, en cuyo momento, se agregó una solución de enona **5-2** (893 mg, 2,5 mmol, obtenida de Nissan Chemical Industries, LTD, División de Sustancias Químicas 3-7-1 Kanda-Nishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokio 101-0054, Japón) en 3 ml de éter mediante una cánula. La reacción se agitó durante 15 min a -78 °C y, luego, se permitió que se calentara a temperatura ambiente.

50 Después de 1 h, la reacción se aplacó mediante la incorporación de una solución de 65 ml de NH₄OH al 10% (conc.)/NH₄CL saturado. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 50 ml), y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución de etanoato de etilo combinado. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 15%/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (792 mg, 1,3 mmol, 52%).

- 5 **Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-benciloxi)-indan-5-il]-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (15-5).** Se agitó una mezcla de **15-4** (20 mg, 0,032 mmol) en ácido acético (0,3 ml)/agua (0,1 ml)/THF (0,1 ml) a temperatura ambiente. Después de dos días, se agregó la solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 20%/hexanos → 30% → 40%), lo que dio lugar al compuesto del título (11 mg, 67%).
- 10 **Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (15-6).** Se agregó DDQ (41 mg, 0,18 mmol) a una mezcla de **15-5** (11 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (3,5 ml)/agua (175 µl). Después de 55 min, se agregó la solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Se lavó con salmuera la solución combinada de diclorometano y, luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 50% → 60%/hexanos) se obtuvo **15-6** (34 mg, 60%).
- 15 **Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (15-7).** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos.
- 20 **Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(1-oxo-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (15-8).** Se agregó DDQ (10 mg, 0,041 mmol) a una mezcla de **15-5** (11 mg, 0,021 mmol) en diclorometano (0,5 ml)/agua (25 µl). Después de 1 h, se agregó diclorometano y, durante la noche, se agitó la reacción. Se agregó una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavó con salmuera la solución combinada de diclorometano y, luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 60%/hexanos) se obtuvo **15-8** (5 mg, 59%).
- 25 **Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(1-oxo-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (15-9).** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos.
- 30 **Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (15-10) y éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-indan-5-il-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (15-12).** Se siguió el proceso de hidrogenación representativo, se usó etanoato de etilo como solvente, y se obtuvieron **15-10** (13 mg, 0,034 mmol, 63%) y **15-12** (3,9 mg, 0,011 mmol, 20%).
- 35 **Ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (15-11).** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos.
- 40 **Ácido 7-[(1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-indan-5-il-5-oxo-ciclopentil]-heptanoico (15-13).** Se siguió el procedimiento representativo con la esterasa hepática de conejos.
- 45 **Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-benciloxi)-indan-5-il]-ciclopentil]-hept-5-enoico (16-1).** Se usó el procedimiento representativo de L-selectrida.
- 50 **Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-2-[1-(4-metoxi-benciloxi)-indan-5-il]-ciclopentil]-hept-5-enoico (16-2).** Se usó el procedimiento representativo.
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[1-(4-metoxi-benciloxi)-indan-5-il]-ciclopentil]-hept-5-enoico (16-3).** Se empleó un procedimiento análogo al que se usó para preparar **15-5**.
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (16-4).** Se empleó un procedimiento análogo al que se usó para preparar **15-6**.
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (16-5).** Se usó la hidrólisis representativa de la esterasa hepática de conejos.
- Procedimiento representativo para la preparación de ésteres isopropílicos: éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (16-6).** Se agregó yoduro isopropílico (32 µl, 0,032 mmol) a una solución de **16-5** (12 mg, 0,032 mmol) en acetona (0,5 ml). Después de 3 días, se agregó HCl (10 ml, 1 M) y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 50%/hexanos → 53%) para obtener **16-6** (9 mg, 0,021 mmol, 67%).
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (16-7) y éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-indan-5-il-ciclopentil]-heptanoico (16-9).** Se agitó una mezcla de **16-4** (22 mg, 0,056 mmol) y Pd/C al 5% (13 mg, 0,006 mmol) en etanoato de etilo (2,5 ml) con H₂ a 1 atm (balón). Después de 19 h, se filtró la mezcla con celite y se evaporó. En la purificación mediante

cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 40% → 45%/hexanos) se obtuvieron 12 mg (0,030 mmol, 53%) de **16-7** y 10 mg (0,025 mmol, 45%) de **16-9**.

Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (16-8). Se usó el procedimiento representativo de la esterasa hepática de conejos.

5 **Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-indan-5-il-ciclopentil]-heptanoico (16-10)**. Se usó el procedimiento representativo de la esterasa hepática de conejos.

10 **Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-fluoro-2-[1-(4-metoxi-benciloxi)-indan-5-il]-ciclopentil]-hept-5-enoico (17-1) y éster metílico de ácido (Z)-7-[(4R,5R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-[1-(4-metoxi-benciloxi)-indan-5-il]-ciclopent-1-enil]-hept-5-enoico (17-2)**. Se agregó una solución de **16-1** (212 mg, 0,35 mmol) en 1 ml de THF a una solución a -78 °C de trifluoruro de azufre dietilamino (DAST, 50 µl, 0,38 mmol) en 1 ml de THF y se lo enjuagó con 0,5 ml de THF. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h y se evaporaron los elementos volátiles. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo 5% → 8%/hexanos) para obtener **17-1** (54 mg, 25%) y **17-2** (54 mg, 26%).

15 **Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (17-3)**. Este compuesto se preparó mediante una secuencia análoga al derivado de cloro-9 (**16-7**, figura 16).

Ácido 7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico (17-4). Se usó el procedimiento representativo de LiOH.

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (17-5). Este compuesto se preparó mediante una secuencia análoga al derivado de cloro-9 (**16-4**, figura 9).

20 **Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico (17-6)**. Se usó el procedimiento representativo de LiOH.

INFORMACIÓN EXPERIMENTAL

25 **(R)-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-iodo-ciclopent-2-enona (18-2)**. Se siguió un procedimiento similar al descrito en A.G. Myers and P.S. Dragovich *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, , 115,7021. Se trató una solución a 0 °C de enona **10-1** (3,163 g, 14:9 mmol, Evotec OAI, 151 Milton Park, Abingdon, Oxon, OX 14 4SD, RU) y piridina (5 ml) en diclorometano (5 ml) con una solución de I₂ (6,511 g, 25,7 mmol) en piridina (12 ml)/diclorometano (12 ml). Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y, después de 2 h, se agregó HCl de 1 M (60 ml). La mezcla obtenida se vertió en 100 ml de HCl de 1 M y, luego, se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). La solución combinada de diclorometano se lavó con solución saturada de NaHSO₃ y con salmuera, y, luego, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 5%/hexanos), se obtuvo el compuesto del título (4,600 g, 91%).

35 **1-(4-bromo-fenil)-hexan-1-ol (18-4)**. Se agregó *n*-PentilMgBr (29 ml, 58 mmol, 2M/éter) a una solución a 0 °C de bromobenzaldehído-4 (9,953 g, 54 mmol) en THF (100 ml). Después de 1 h, se aplacó la reacción mediante la incorporación de 200 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 100 ml), y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de etanoato de etilo. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice, se obtuvo **18-4** (10,501 g, 76%).

40 **[1-(4-bromo-fenil)-hexiloxi]-*tert*-butil-dimetil-silano (18-5)**. Se agregó TBSO_f (2,9 ml, 12,6 mmol) a una solución helada de **18-4** (3,017 g, 11,7 mmol) y 2,6-lutidina (1,6 ml, 13,7 mmol) en diclorometano (30 ml). Se agitó la reacción durante 2 h a temperatura ambiente y, luego, se agregó una solución saturada de 100 ml de bicarbonato de sodio. La mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (30 ml), y se lavó la capa de diclorometano con HCl de 1 M (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Después, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó la solución de diclorometano. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexanos), se obtuvo **18-5** (3,843 g, 88%).

45 **Éster etílico de ácido 3-alil-benzoico (18-7)**. Se trató a -45 °C una solución de etil 3-iodobenzoato (2,434 g, 8,8 mmol) en 40 ml de THF con *i*-PrMgCl (4,8 ml, 9,6 mmol, 2M/éter). Después de 1 h, se agregó bromuro de alilo (1,6 ml, 18,9 mmol), seguido de CuCN (79 mg, 0,88 mmol). Se agitó la reacción durante 1 h y, luego, se aplacó con la incorporación de una solución saturada de 50 ml de NH₄Cl. Se agregó agua y la mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 50 ml). Se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de etanoato de etilo. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 5%/hexanos → 10%), se obtuvo el compuesto del título (1,145 g, 68%).

50 **Éster etílico de ácido 3-[3-(R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-oxo-ciclopent-1-enil]-propil]-benzoico (1-8)**. Se agregó una solución de **18-7** (303 mg, 1,6 mmol) en 0,5 ml de THF a una solución de dímero 9-BBN (393 mg, 1,6 mmol) en 6 ml de THF. Después de 4 h, se agregó 0,1 ml de H₂O. Se agitó la solución durante 20 min y, luego, se trasvasó con una cánula a una mezcla de PdCl₂ (dppf) (78 mg, 0,11 mmol) y **18-2** (387 mg, 2,0 mmol) en DMF

(3,2 ml). Se agregó K₃PO₄ (0,7 ml, 2,1 mmol, 3 M) y se agitó la solución oscura durante 1,25 h. Luego, se vertió la solución en 50 ml de salmuera y la mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (2 x 30 ml). Se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de etanoato de etilo. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice se obtuvieron 292 mg de enona **1-8**.

5 **1-8** → **Ácido 3-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-propil)-benzoico (18-13)**. Se completó la secuencia para elaborar **18-13** según figura en el esquema 18, y según se describe en la figura 5,6.

10 **Éster metílico de ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-propil)-tiofeno-2-carboxílico**. El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al que se describe respecto de **18-12**, a partir de éster metílico de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico, que se preparó a partir de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico del siguiente modo: se agregó cloruro de etanoilo (6,87 ml, 96,6 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico (4,0 g, 19,3 mmol) en metanol (30 ml). Se permitió que la reacción se agitara durante la noche y, luego, se la calentó a reflujo durante 1,5 h. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y, después, se evaporó. Se trató el residuo con 120 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano para dar lugar a 3,57 g (84%) de éster metílico de ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico.

15 **Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-propil)-tiofeno-2-carboxílico (102)**. El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis del éster metílico mediante el procedimiento de esterasa hepática de conejos descrito.

20 **Éster isopropílico de ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-propil)-tiofeno-2-carboxílico**. El compuesto del título se preparó a partir del ácido correspondiente, mediante el procedimiento estándar descrito.

25 **Éster metílico de ácido (E)-3-(3-hidroximetil-fenil)-acrílico (19-3)**. Se siguió el procedimiento descrito en Reich, S. H. *et al. J. Med. Chem.* 2000, 43, 1670. Se agregaron Pd(OAc)₂ (8,2 mg, 0,037 mmol) y trietilamina (0,360 ml, 2,58 mmol) a una solución del alcohol 3-iodobencilo **19-1** (0,27 ml, 2,13 mmol) y al acrilato de metilo **19-2** (0,220 ml, 2,44 mmol) en CH₂CN (4,5 ml). El vaso de la reacción se selló con una tapa a rosca de teflón y se calentó a 100 °C durante 5 h. En este momento, se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y el tubo se cargó con 0,22 ml más de acrilato de metilo, 11,7 mg de Pd(OAc)₂ y 0,360 ml de trietilamina. Se calentó la reacción a 100 °C durante la noche y, luego, se agregaron 10 ml de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 30%/hexanos), se obtuvieron 395 mg (97%) de **19-3**.

35 **Éster metílico de ácido 3-(3-hidroximetil-fenil)-propiónico (19-4)**. Se agregó (Ph₃P)₃RhCl (11,5 mg, 0,012 mmol) a una solución de **19-3** (25 mg, 0,13 mmol) en 0,400 ml de etanol. Se agitó la reacción con H₂ a 1 atm durante 20 h y, luego, se filtró con celite. En la evaporación hasta la sequedad y la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 30%/hexanos), se obtuvo **192-4** (21 mg, 82%).

40 **Éster metílico de ácido 3-(3-iodometil-fenil)-propiónico (19-5)**. Se agitó una mezcla de Ph₃P (36 mg, 0,14 mmol), I₂ (41 mg, 0,16 mmol) e imidazol (10,5 mg, 0,15 mmol) en 0,40 ml de dicloroetano-1,2 durante 15 min y, luego, se agregó una solución de **2-4** (20,5 mg, 0,11 mmol) en 0,1 ml de dicloroetano-1,2 mediante una cánula. Se agitó la mezcla obtenida durante 1 h, luego, se la filtró con alúmina básica y se la lavó con etanoato de etilo. El filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener **19-5** (26 mg, 81%).

45 **Éster metílico de ácido 3-[3-((1R,2S,3R)-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-oxo-ciclopentilmetil)-fenil]-propiónico (20-1)**. Se trató una solución a -78 °C de bromuro de arilo **18-5** (759 mg, 2,0 mmol) en THF (3 ml) con *terc*-butilitio (2,6 ml, 4,4 mmol, 1,7 M/pentano). Después de 30 min, se agregó Me₂Zn (1,1 ml, 2,2 mmol, 2 M/tolueno), se agitó la solución obtenida durante 15 min a 0 °C y, luego, se volvió a enfriar a -78 °C. Se agregó una solución de enona **10-1** (319 mg, 1,5 mmol, Evotec OAI, 151 Milton Park, Abington, Oxon, OX 14 4SD, RU) en 1,7 ml de THF mediante una bomba de infusión durante 1 h. Se agitó a -78 °C la mezcla obtenida durante 2 h y, luego, se agregó HMPA (2,2 ml, 12,6 mmol) seguida de una solución de **19-5** (2,641 g, 8,7 mmol) en THF (1,6 ml). Se agitó la reacción durante la noche a -40 °C y, luego, se aplacó mediante la incorporación de 40 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Se agregó un poco de agua para disolver las partes sólidas, y la mezcla obtenida se extrajo con etanoato de etilo (3 x 30 ml). Se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de etanoato de etilo. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 10%/hexanos), se obtuvo la cetona del título contaminada con yoduro de bencilo **19-5** (438 mg) en alrededor del 35%.

Éster metílico de ácido 3-[3-((1R,2S,3R,5S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-hidroxi-ciclopentilmetil)-fenil]-propiónico (20-2). Usó el procedimiento estándar de L-selectrida descrito anteriormente, que dio lugar a 224 mg (22% a partir de enona 1-1) de 20-2 puro.

3-2→Ácido 3-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentilmetil)-propil)-propiónico (20-5). Se completó la secuencia según se presenta en el esquema 3, mediante los procedimientos estándares en la figura 6.

Éster metílico de ácido 3-[3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-ciclopentilmetil)-fenil]-propiónico y ácido 3-[3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil]-ciclopentilmetil)-fenil]-propiónico (104). Los compuestos del título se prepararon de manera similar a 20-4/20-5, a partir de bromuro de arilo 20-6 (preparado según se describe en la figura 1,4).

(2S,3S,4R)-2-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-ciclopentanona (21-1). El compuesto 21-1 se preparó con un procedimiento análogo al descrito respecto de 16-1.

4-1→(1R,2S,3R,5R)-2-alil-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-ciclopentanol (21-1)→1-[(1R,2S,3R,5R)-2-alil-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-cloro-ciclopentil]-4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-benceno (21-3). Esta secuencia se realizó según se describe en la figura 6.

Éster etílico de ácido 2-[3-((1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-cloro-ciclopentil)-propil]-tiazol-5-carboxílico (21-5). Se trasvasó con una cánula una solución de 21-3 (39 mg, 0,069 mmol) en 0,2 ml de THF a una mezcla de dímero BBN-9 (17 mg, 0,07 mmol) en 0,2 ml de THF, y se lo enjuagó con 0,2 ml de THF. Se colocó la reacción en un baño de aceite a 50 °C durante 2,5 h, se permitió que se enfriara a temperatura ambiente y se le agregó H₂O (10 µl). Después de 30 min, se trasvasó la solución con una cánula a una solución de etil 2-bromotiazol-5-carboxilato 21-4 (15 mg, 0,063 mmol) y PdCl₂(dppf) (5 mg, 0,007 mmol) en DMF (0,2 ml). Se agregó K₃PO₄ (31 µl, 0,09 mmol, 3 M) y se colocó la solución en un baño de aceite a 50 °C. Se agitó la reacción durante la noche y, luego, se la dividió en 15 ml de etanoato de etilo/15 ml de agua (se agregó un poco de salmuera). La capa acuosa, luego, se extrajo con 15 ml de etanoato de etilo, y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de etanoato de etilo. En la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (etanoato de etilo al 10%/hexanos), se obtuvo el compuesto del título (4 mg, 0,0057 mmol, 8%).

4-5→Éster metílico de ácido 2-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-tiazol-5-carboxílico (21-6)→Ácido 2-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-propil)-tiazol-5-carboxílico (21-7). Esta secuencia se realizó según se describe en la solicitud 17693, figura 6.

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-fluoro-ciclopentil-hept-5-enoico (22-1). Se trasvasó con cánula una solución de 22-0 (109 mg, 0,17 mmol) en 0,5 ml de diclorometano a una solución de trifluoruro de deoxoflor [bis(2-metoxietil)aminosulfuro (34 µl, 0,18 mmol) a -78 °C, en 0,75 ml de diclorometano, y se enjuagó con 0,25 ml de diclorometano. Se agitó la reacción durante 2 h a -78 °C y, luego se aplacó con la incorporación de 10 ml de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 1%/hexanos→2%) se obtuvieron 53 mg de 22-1 impuro.

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (22-2). Se siguió el procedimiento de la HF-piridina descrito en la solicitud 17693, que dio lugar a 30 mg de 22-2 impuro después de la cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo 40%/hexanos). Luego, en la purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (etanoato de etilo al 35%/hexanos) dio lugar a 7 mg de 22-2 puro.

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico (22-3). Se usó el procedimiento de LiOH descrito anteriormente.

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (18-0) y éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico (23-2). Se agregó NaBH₄ (9 mg, 0,24 mmol) a una solución de éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-{4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-oxo-ciclopentil)-hept-5-enoico (23-1) (55 mg, 0,087 mmol, preparado según se describe en la figura 5) en metanol (0,5 ml). Después de 20 min, se agregó HCl de 1 M (10 ml) y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía

flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 10%/hexanos → 15%) se obtuvieron 27 mg (49%) de **23-2** y 16 mg (29%) de **22-0** junto con una fracción mezclada de 8 mg.

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5S)-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-hexil]-fenil]-5-cloro-ciclopentil)-hept-5-enoico (23-3). Se agregaron cloruro de metanosulfonilo (15 µl, 0,19 mmol) y trietilamina (30 µl, 0,21 mmol) a una solución de **23-2** (50 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (0,3 ml). Después de 1,5 h, se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y la mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La solución combinada de diclorometano se evaporó para dar lugar al mesilato crudo.

Se tomó el mesilato crudo en 0,7 ml de tolueno y se le agregó (*n*-Bu)₄NCl (246 mg, 0,90 mmol). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 1 h y, luego, se la filtró mediante gel de sílice (etanoato de etilo al 20%/hexanos) para obtener **22-3** (40 mg, 77%).

7-3 → Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5S)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (23-4) → Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (23-5). Esta secuencia se completó según se presenta en la figura 23, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (24-4). El compuesto del título se preparó según se muestra en la figura 24, de manera similar al que se describe en la figura 9.

Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (24-5). El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento estándar descrito anteriormente.

Preparación de los diastereómeros individuales de 20-4. Los diastereómeros individuales se separaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en la etapa de **24-2**: aproximadamente, 5 mg muestra/vez; columna semipreparativa Chiralcel OD (1 x 25 cm), índice de flujo de 2,4 ml/min, alcohol isopropílico al 10%/hexanos; tiempos de retención=17,6 min y 23,8 min. Luego, se tomaron los diastereómeros individuales por separado, según se presenta en el esquema 8 y según se describió anteriormente.

Compuestos 115-130. Estos compuestos se prepararon de manera análoga a **24-4** (figura 24).

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-heptil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (131) y ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico (132). Los compuestos del título se prepararon según se presenta en la figura 25, mediante procedimientos análogos a los que se describen en las figuras 7-9.

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico (26-1). Se agregó Et₃SiH (30 µl, 0,19 mmol) seguido de TFA (90 µl, 1,17 mmol) a una solución de **24-3** (23 mg, 0,046 mmol) en dicloroetano (0,10 ml). Después de 15 min, se aplacó la reacción mediante la incorporación de 4 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla obtenida se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de diclorometano. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 10%/hexanos → 15% → 20%), se obtuvieron 21 mg (110%) de **26-1**.

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico (26-2). El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento estándar de LiOH descrito anteriormente.

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-[4-(1-acetoxi-hexil)-fenil]-3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-cloro-ciclopentil]-hept-5-enoico (27-1). Se agregó *n*-PentilMgBr (130 µl, 0,26 mmol) a una solución de 0 °C de **24-1** (114 mg, 0,24 mmol) en THF (0,9 ml). Después de 2,5 h, etanoato de etilo (3 x 30 ml). Se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó la solución combinada de etanoato de etilo. En la purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 10%/hexanos), se obtuvieron 113 mg (80%) de **27-1**.

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-[4-(1-acetoxi-hexil)-fenil]-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico (27-2). Se usó la desprotección estándar de la HF-piridina previamente descrita.

Éster de 4-ácido nitro-benzoico (1R,2S,3R,4R)-2-[4-(1-acetoxi-hexil)-fenil]-4-cloro-3-((Z)-6-metoxicarbonil-hex-2-enil)-ciclopentil (27-3). Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (11 µl, 0,057 mmol) a una mezcla de Ph₃P (15,6 mg, 0,059 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (8,3 mg, 0,050 mmol), y **27-2** (17 mg, 0,036 mmol) in THF (0,600 ml). Se agitó la reacción durante la noche y, luego, los elementos volátiles se evaporaron en el vacío. En la purificación del residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (etanoato de etilo al 30%/hexanos), se obtuvieron 10 mg (45%) de **27-3**.

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,4R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enoico. Se usó el procedimiento estándar de hidrólisis mediada por LiOH descrito anteriormente.

Ejemplo 2

Datos de unión

5 **K_i**

Los experimentos de unión competitiva se realizaron en un medio que contenía una solución de sal balanceada de Hank, Hepes 20 mM, pH 7,3, membranas (proteína de ~60 µg) o 2×10^5 células de las células HEK 293 que expresan establemente los receptores EP2 humanos, [³H]PGE2 (10 nM) y concentraciones diversas de compuestos de prueba en un volumen total de 300 µl. Las mezclas de reacción se incubaron a 23 °C durante 60 min, y se filtraron a través de filtros Whatman GF/B al vacío. Los filtros se lavaron tres veces con un amortiguador helado de 5 ml que contenía 50 mM de Tris/HCl (pH 7,3). Se calculó una unión no específica en presencia de PGE2 no marcado en exceso (10 µM). Los datos de unión se aplicaron al modelo de unión de una única clase de lugares de unión, mediante análisis de regresión no lineal. Por ende, los valores de la CI_{50} obtenidos se convirtieron en K_i mediante la ecuación de $K_i = (CI_{50} / (1 + [L] / K_D))$ donde [L] representa la concentración de PGE2 (10 nM) y K_D , la constante de disociación de [³H]PGE2 en receptores EP2 humanos (40 nM).

Unión a radioligando

Células que expresan establemente los receptores EP₁, EP₂, EP₄ y FP

Las células HEK 293 que expresan establemente el receptor FP humano o felino, o los receptores EP₁, EP₂ o EP₄ se lavan con amortiguador TME, se raspan del fondo de los matraces y se homogeneizan durante 30 s usando un politrón Brinkman PT 10/35. Se agrega el amortiguador TME para alcanzar un volumen final de 40 ml en los tubos centrífugos (el complejo del TME es de base TRIS de 100 mM, MgCl₂ 20 mM, EDTA 2 M; se incorporan 10 N HCl para alcanzar un pH de 7,4).

El homogenado celular se centrifugó a 19.000 rpm durante 20 min a 4 °C usando un rotor Beckman Ti-60. Se volvió a suspender la bolita resultante en el amortiguador TME para obtener una concentración final de proteínas de 1 mg/ml, según lo determinó el ensayo Biorad. Se realizaron ensayos de unión competitiva a radioligandos en comparación con [³H]17 –fenil PGF_{2α} (5 nM) en un volumen de 100 µl durante 60 min. Las reacciones de unión se iniciaron mediante la incorporación de una fracción de membrana plasmática. La reacción finalizó mediante la incorporación de 4 ml de amortiguador helado TRIS-HCl y la rápida filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B mediante una cosechadora de cultivo celular Brandel. Los filtros se lavaron 3 veces con un amortiguador helado y se secaron en el horno durante una hora.

El [³H] PGE₂ (actividad específica de 180 Ci mmol) se usó como radioligando de los receptores EP. El [³H]17 –fenil PGF_{2α} se empleó para estudios de unión a receptores FP. Los estudios de unión en que se utilizan receptores EP₁, EP₂, EP₄ y FP se realizaron por duplicado en, al menos, tres experimentos separados. Se usó un volumen del ensayo de 200 µl. Las incubaciones se realizaron durante 60 min a 25 °C y se terminaron con la incorporación de 4 ml de amortiguador helado TRIS-HCl y la rápida filtración a través de filtros GF/B Whatman y tres lavados adicionales de 4 ml en una cosechadora de cultivo celular (Brandel). Los estudios de competencia se realizaron con una concentración final de 5 nM [³H] PGE₂, o 5 nM de [³H]17 –fenil PGF_{2α} y la unión no específica se determinó con 10^{-5} M de PGE₂ no marcado o 17 –fenil PGF_{2α}, según el subtipo de receptor que se estudie.

MÉTODOS PARA LOS ESTUDIOS FLIPR™

40 (a) **CULTIVO CELULAR**

Las células HEK-293(EBNA), que expresan establemente un tipo o un subtipo de receptores de prostaglandina humana recombinante (receptores de prostaglandina expresados del siguiente modo: hDP/Gqs5; hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5; hFP; hIP; hTP) se cultivaron en placas de cultivo de 100 mm, en un medio DMEM con alto contenido de glucosa que contenía un 10% de suero fetal bovino, 2 mM de l-glutamina, 250 µg/ml de geneticina (G418) y 200 µg/ml de higromicina B como marcadores de selección, y 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomina y 0,25 µg/ml de anfotericina B

(b) **ESTUDIOS DE SEÑALES DE CALCIO EN FLIPR™**

Se sembraron las células con una densidad de 5×10^4 células por pocillo en placas Biocoat® de 96 pocillos de fondo transparente, de paredes negras, recubiertas con poli-D-lisina (Becton-Dickinson); y se les permitió fijarse durante la noche en una incubadora a 37 °C. Luego, las células se lavaron dos veces con un amortiguador HBSS-HEPES (Solución Salina Equilibrada Hanks sin bicarbonato y rojo de fenol, 20 mM HEPES, pH 7,4) con una lavadora de placas Denley Cellwash (Labsystems). Después de 45 minutos de carga de la tintura a oscuras, con la

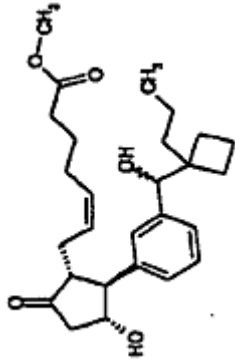
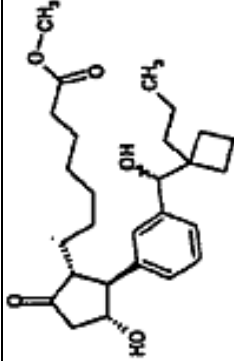
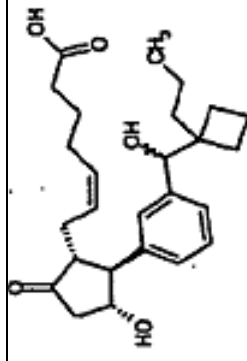
tintura sensible al calcio Fluo-4 AM y con una concentración final de 2 μM , se lavaron las placas cuatro veces con un amortiguador HBSS-HEPES para retirar el exceso de tintura y se dejan 100 μl en cada pocillo. Se volvieron a equilibrar las placas a 37 $^{\circ}\text{C}$ durante algunos minutos.

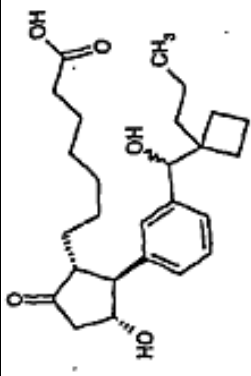
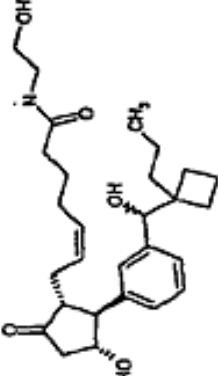
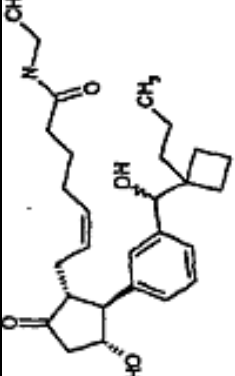
5 Las células se excitaron con un láser argón a 488 nm, y la emisión se midió a través de un filtro de emisión de ancho de banda de 510-570 nm (FLIPRTM, Dispositivos moleculares, Sunnyvale, CA, EE.UU.). Se incorporó una solución farmacológica en un volumen de 50 μl para cada pocillo a fin de obtener la concentración final deseada. Se registró el aumento máximo en la intensidad de la fluorescencia respecto de cada pocillo. En cada placa, cada uno de los cuatro pocillos funcionaron como controles negativos (amortiguador HBSS-HEPES) y positivos (agonistas estándares: BW245C [hDP], PGE₂ [hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5]; PGF_{2 α} [hFP]; carbaciclina [hIP]; U-46619 [hTP], según el receptor). Luego, se expresó el cambio en la fluorescencia máxima en cada pocillo con contenido del fármaco, con respecto a los controles.

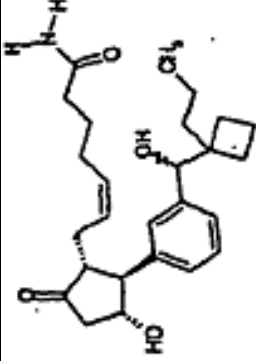
15 Los compuestos se probaron en formato de alto rendimiento (*high-throughput*, HTS) o de concentración-respuesta (CoRe). En el formato HTS, se examinaron cuarenta y cuatro compuestos por placa en duplicados, a una concentración de 10⁻⁵ M. Para generar las curvas de concentración-respuesta, se evaluaron cuatro compuestos por placa en duplicados, en un rango de concentración de 10⁻⁵ M a 10⁻¹¹ M. Los valores duplicados se promediaron. En cada uno de los formatos, HTS o CoRe, cada compuesto se evaluó en 3 placas separadas, con células de diferentes pasajes, para obtener un n \geq 3.

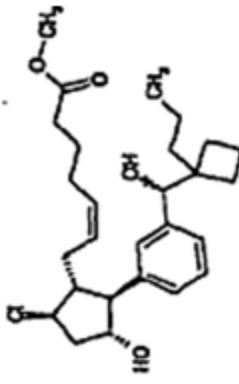
20 Los resultados de los estudios de unión y de actividad se presentan en la Tabla 1 a continuación. Los datos demuestran que los compuestos conforme a la invención son agonistas selectivos de la prostaglandina EP₂, y que, por ende, son útiles para el tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular y las demás enfermedades o afecciones expresadas en la presente.

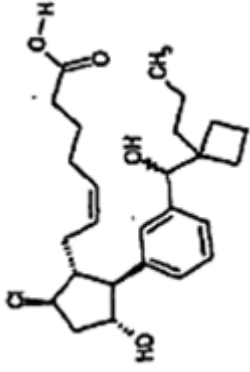
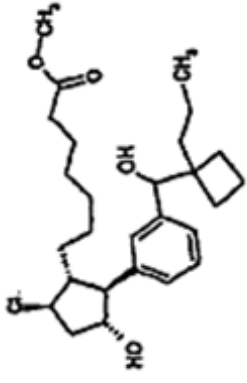
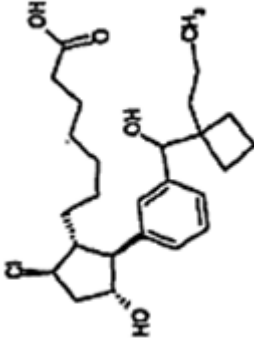
Tabla 1. Los compuestos de acuerdo con la invención están marcados con un asterisco

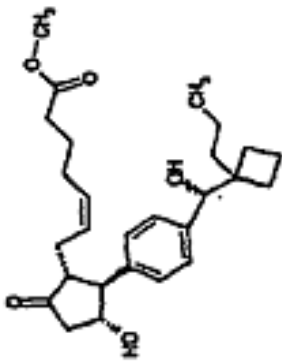
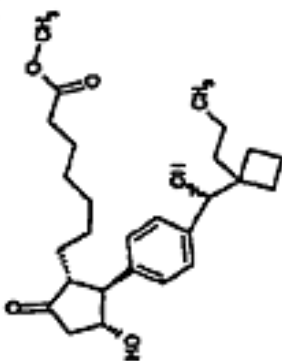
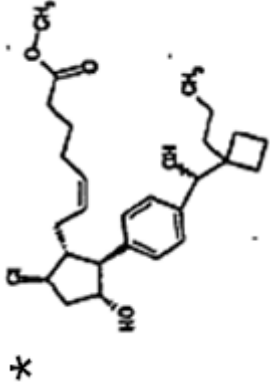
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
					NA	NA	>10K	>10K	>10K	NA	>10K	NA	NA	NA
					NA	NA	>10K	>10K	>10K	NA	>10K	NA	>10K	>10K
					NA	NA	5294	1698	NA	NA	NA	NA	NA	NA

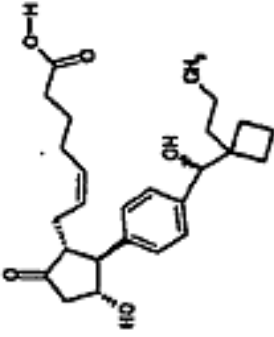
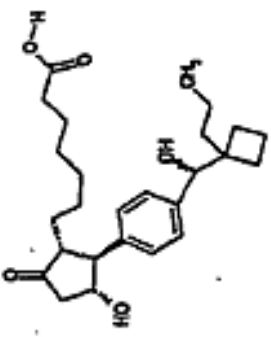
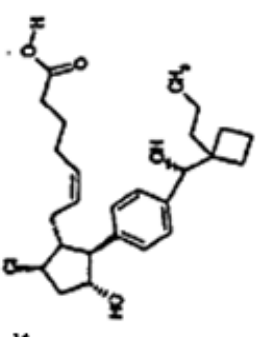
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)									
		HEP2	HEP3	HEP4	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
						NA	NA	5259		NA	NA	NA	NA	NA	NA
e2-2						NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
e2-2						NA	NA	>10K	NA	>10K	NA	NA	>10K	NA	NA

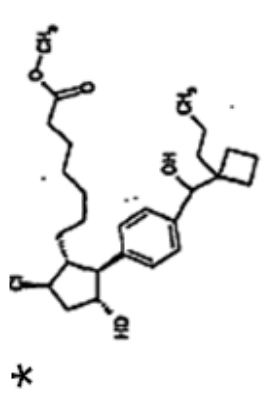
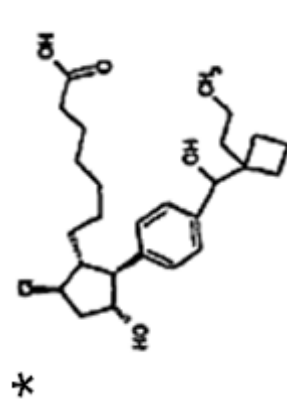
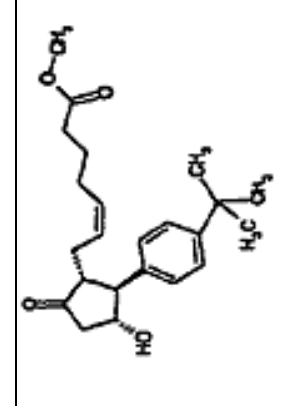
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)							
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP
e2-2						NA	NA	322	455	NA	>10K	NA	>10K

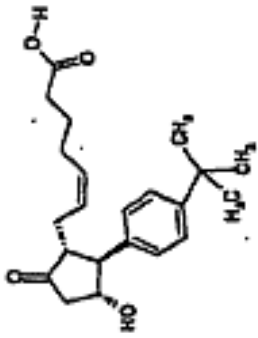
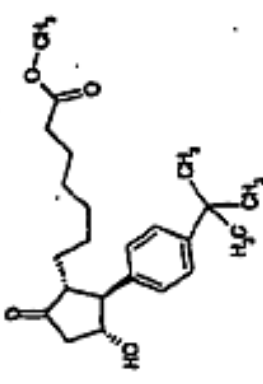
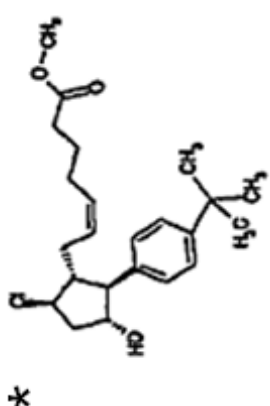
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)							
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP
*						NA	NA	>10K	>10K	NA	>10K	NA	NA

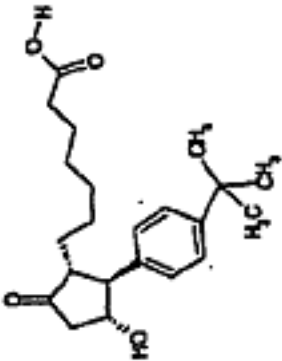
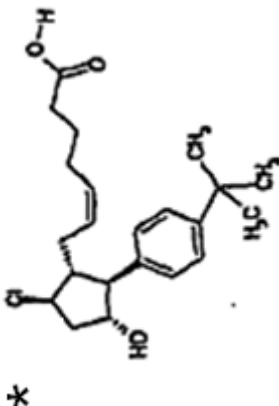
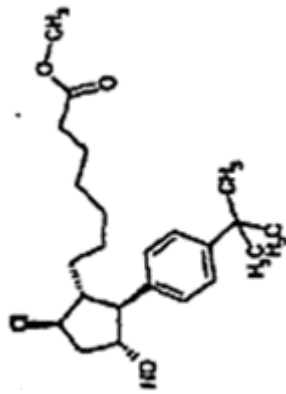
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
*					NA	NA	322	455	NA	>10K	NA	>10K	NA
*					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
*					NA	NA	1479	3118	NA	NA	NA	NA	NA

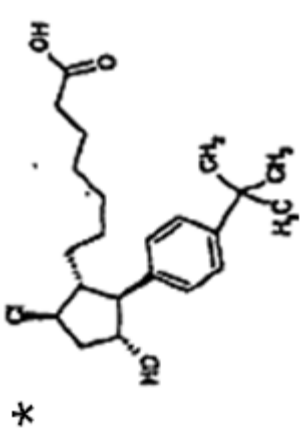
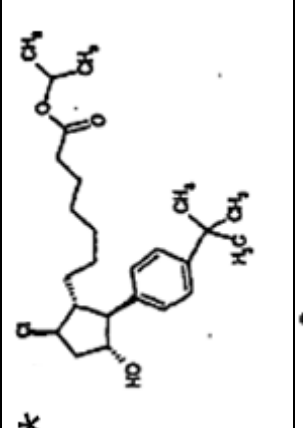
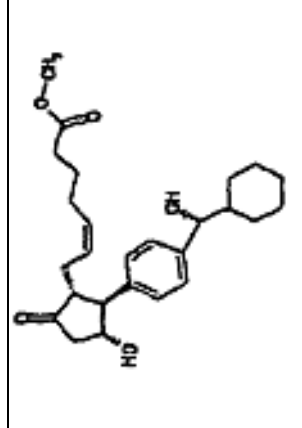
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)										
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP			
					NA	NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA

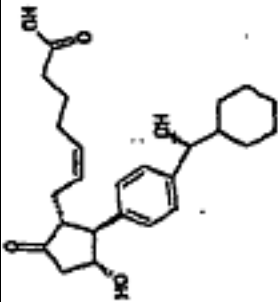
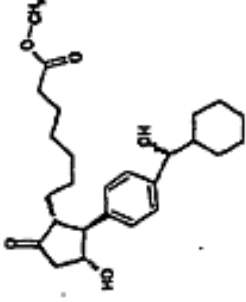
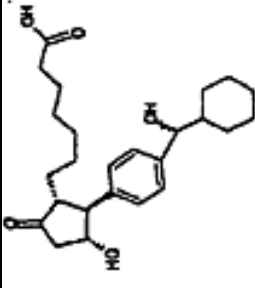
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
						NA	NA	3723	NA	NA	NA	NA	NA	NA
						NA	NA	635	NA	NA	NA	NA	NA	NA
						NA	NA	2270	NA	NA	NA	NA	NA	NA

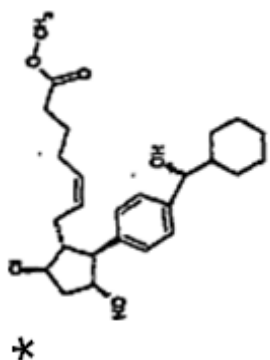
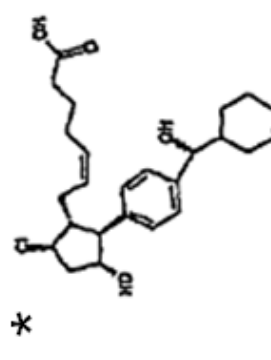
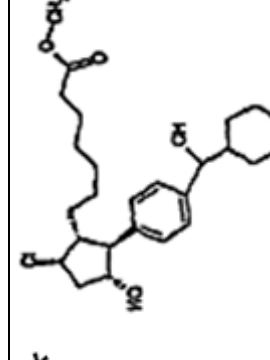
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)										
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP			
	 <p>* <chem>CCOC(=O)CCCC1=C(C2=CC=C(C=C2)C3C(O)C4CC4)C(=O)C1</chem></p>				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	 <p>* <chem>CCOC(=O)CCCC1=C(C2=CC=C(C=C2)C3C(O)C4CC4)C(=O)C1</chem></p>				NA	NA	>10K	NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA
	 <p><chem>CCOC(=O)CCCC1=C(C2=CC=C(C=C2)C3C(O)C4(C)C4)C(=O)C1</chem></p>				NA	NA	>10K	NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA

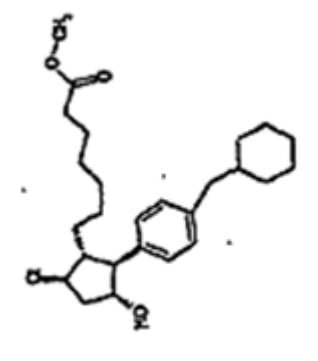
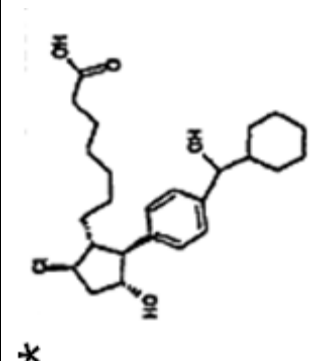
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
						NA	>10K	1709	NA	NA	NA	NA	NA	NA
						NA	NA	936	>10K	>10K	>10K	NA	NA	NA
						NA	NA	>10K	>10K	NA	NA	NA	NA	NA

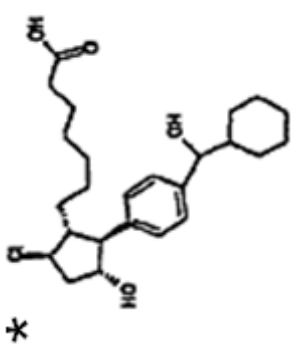
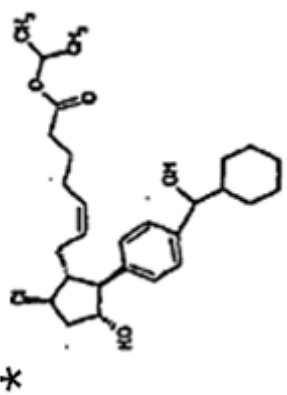
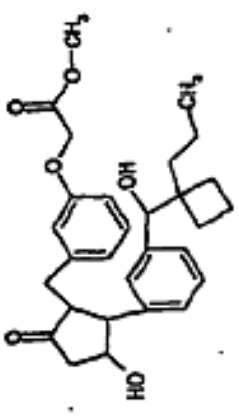
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)							
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP
					NA	>10K	102	3390	NA	4273	>10K	NA
					NA	>10K	118	2053	>10K	1269	NA	>10K
					NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA

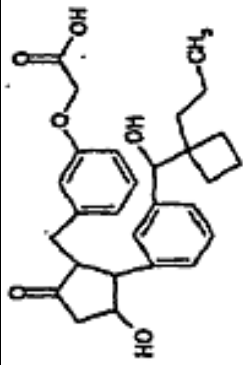
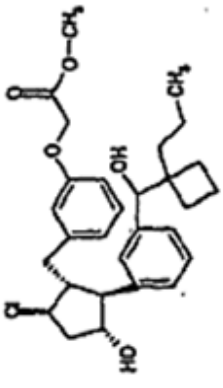
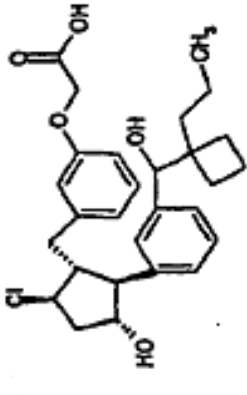
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
	<p>*</p> 					NA	>10K	264	>10K	NA	>10K	NA	>10K	NA
	<p>*</p> 					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-4						NA	NA	>10K	NA	>10K	NA	NA	NA	NA

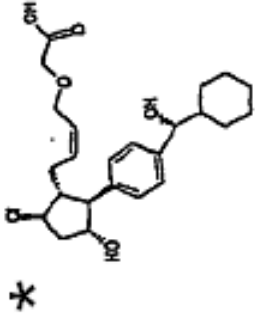
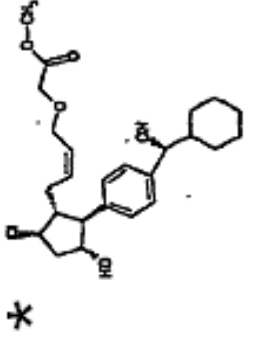
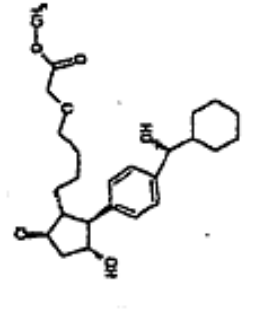
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)									
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
5-5					NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-7					NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5-8					NA	NA	450	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

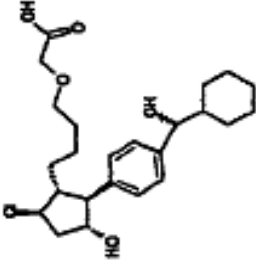
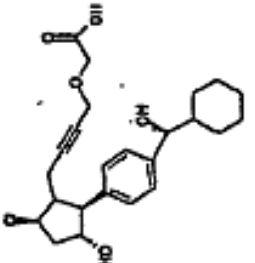
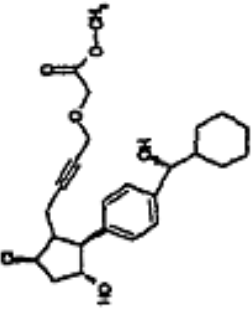
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)											
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP				
6-3	 <p>* <chem>CC1(C)C(O)C(C2=CC=C(C=C2)C(O)C3CCCCC3)C(=O)C=C(C=C)CCCC(=O)OO</chem></p>				NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6-4	 <p>* <chem>CC1(C)C(O)C(C2=CC=C(C=C2)C(O)C3CCCCC3)C(=O)C=C(C=C)CCCC(O)C(=O)O</chem></p>				NA	NA	392	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6-6	 <p>* <chem>CC1(C)C(O)C(C2=CC=C(C=C2)C(O)C3CCCCC3)C(=O)C=C(C=C)CCCC(O)C(=O)OO</chem></p>				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

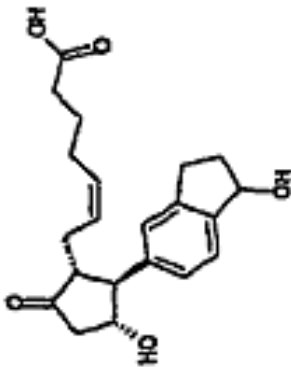
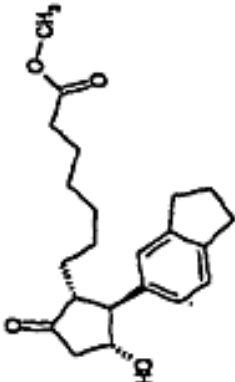
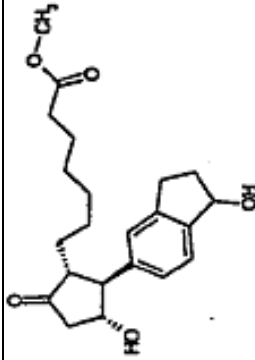
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
6-8	<p>*</p> 				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6-9	<p>*</p> 				NA	NA	3445	NA	NA	NA	NA	NA	>10K

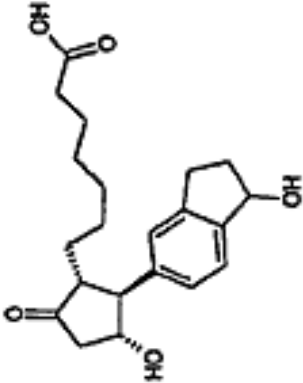
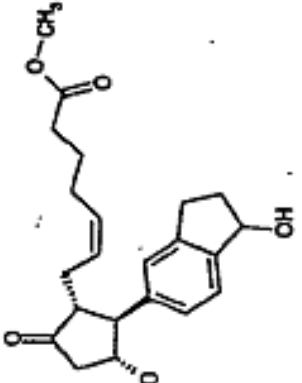
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)										
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP			
6-7	 <p>* <chem>CC(O)CCCC(O)C1=CC=C(C2=CC=CC=C2C3(O)C(=O)C=C3)C1</chem></p>					NA	NA	2813	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6-5	 <p>* <chem>CC(C)C(=O)C=C(C)C(O)C1=CC=C(C2=CC=CC=C2C3(O)C(=O)C=C3)C1</chem></p>					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13-3	 <p><chem>CC(O)C1=CC=C(C2=CC=CC=C2C3(O)C(=O)C=C3)C1C4=CC=CC=C4C5(O)C(=O)C=C5</chem></p>					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

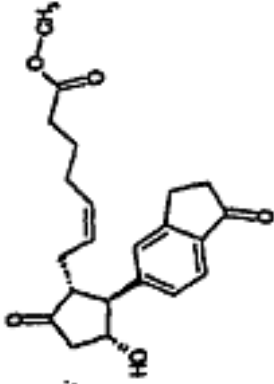
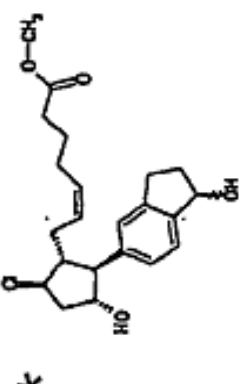
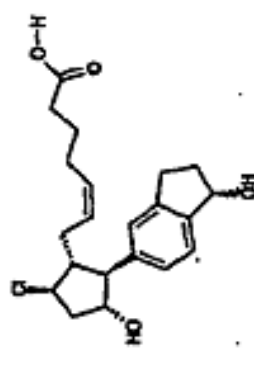
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
13-4						NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	>10K
14-3						NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14-4		5200	NA	NA		NA	NA	266	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)									
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
11-2	<p>*</p> 				NA	NA	3844	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11-1	<p>*</p> 				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11-3	<p>*</p> 				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

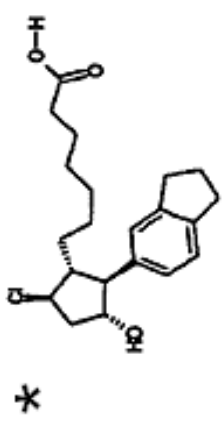
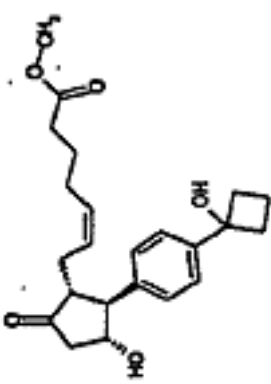
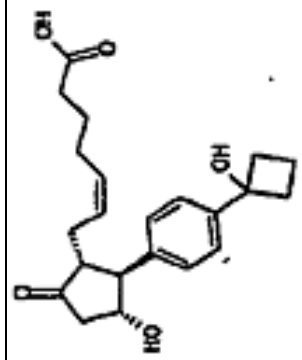
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
11-4	<p>*</p> 					NA	NA	20773	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10-7	<p>*</p> 					NA	NA	1550	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10-6	<p>*</p> 					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

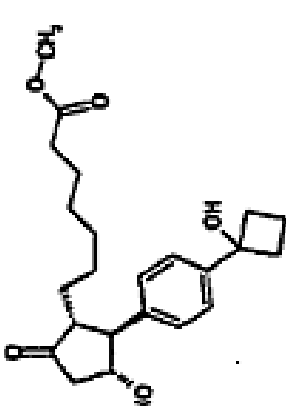
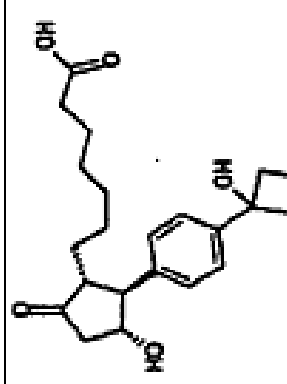
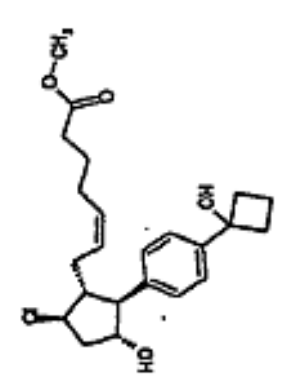
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)											
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP				
15-7					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15-12					NA	NA	>10K	>10K	>10K	>10K	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15-10					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

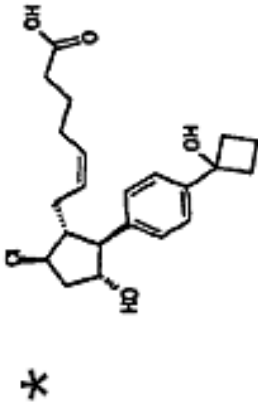
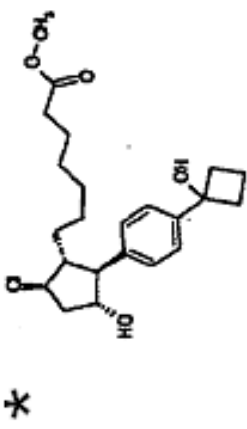
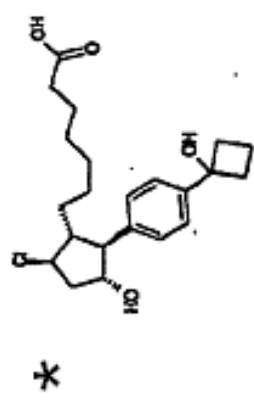
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)									
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
15-11					NA	NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA
15-6					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

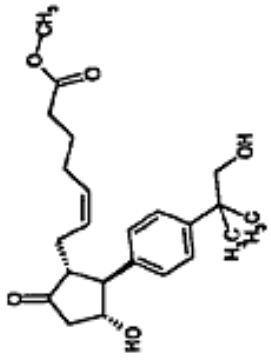
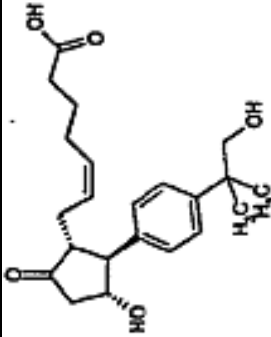
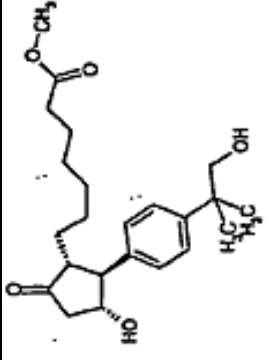
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)									
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
15-8					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16-4									NA	NA				
16-5		2281			NA	NA	NA	NA	405	NA	NA	NA	NA	NA

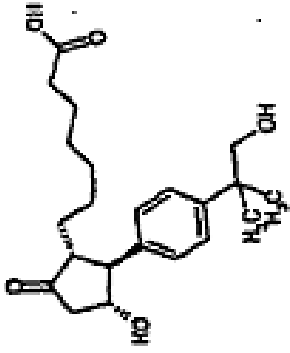
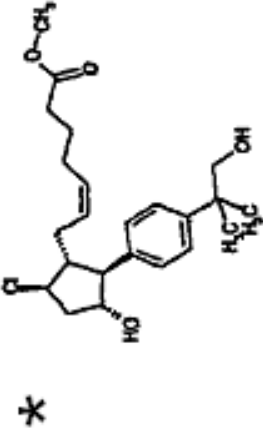
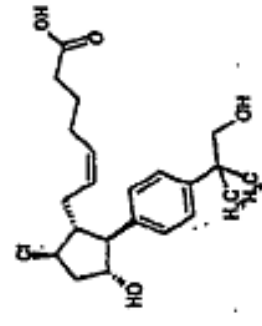
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)							
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP
16-8	<p>*</p>	13139				NA	NA	529	NA	NA	2993	NA	NA
16-7	<p>*</p>					NA	NA	NA	NA	22457	17525	NA	NA
16-9	<p>*</p>			13100		NA	NA	NA	NA	NA	506	NA	NA

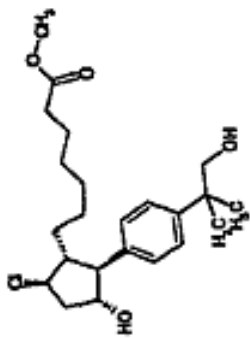
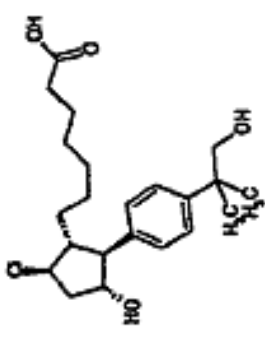
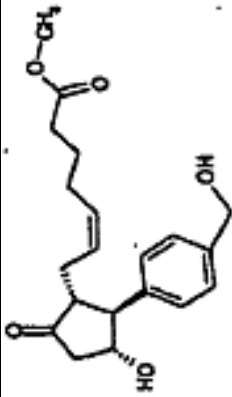
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
16-10	 <p>* <chem>ClC1C(O)C(C1)C(=O)CCCC(=O)O</chem></p>	6251			NA	221	818	NA	NA	200	NA	NA	NA
e1-2	 <p><chem>CC(=O)OCCCC=C1C(O)C(C1)C(=O)O</chem></p>				NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	 <p><chem>OC(=O)CCCC=C1C(O)C(C1)C(=O)O</chem></p>				NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA	NA

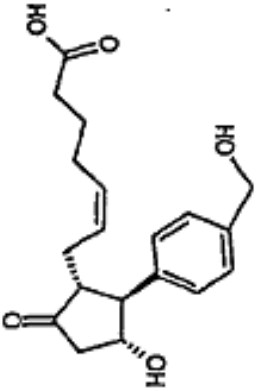
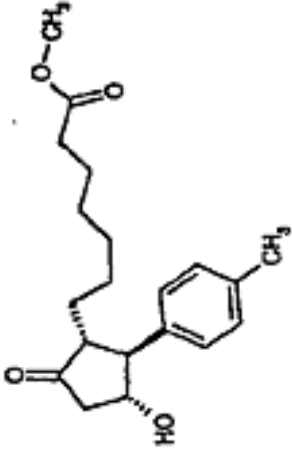
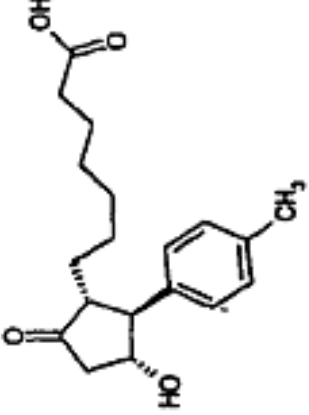
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)										
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP			
					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	>10K	NA	NA
					NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

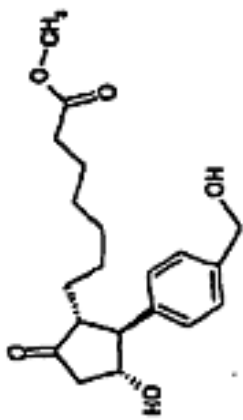
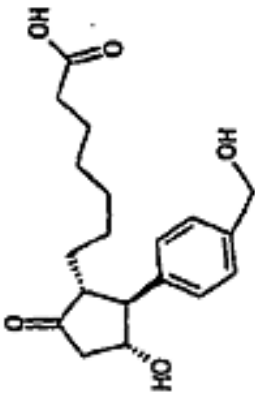
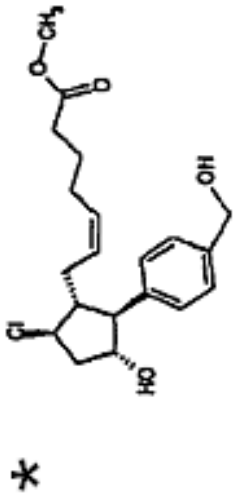
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
	<p>*</p> 				NA	NA	513	NA	NA	>10K	NA	NA	NA
	<p>*</p> 				NA	NA	>10K	NA	NA	>10K	NA	NA	NA
	<p>*</p> 				NA	NA	743	NA	NA	>10K	NA	NA	NA

NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)									
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
							NA		>10K					
					NA	NA	>10K	NA		NA	NA	NA	NA	NA
					NA	NA	>10K	NA	26289	NA	NA	NA	NA	NA

NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
		18735			NA	NA	526	NA		NA	NA	NA	NA
		48765					>10K		>10K				
		4185			NA	NA	173	NA		NA	NA	NA	NA

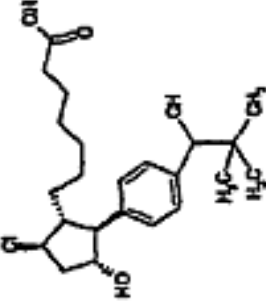
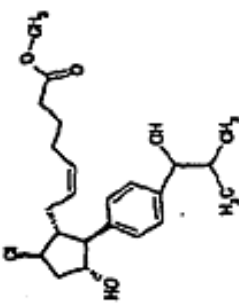
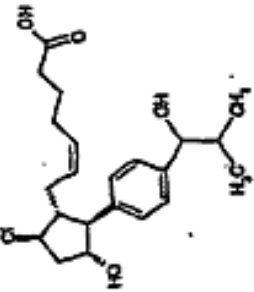
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)												
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP						
*							>10K				>10K							
*		8950			NA	NA	708	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7-5													NA					

NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)											
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP				
7-6							NA		NA							
7-9					NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
7-10					NA	1873	3128	NA	94	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)									
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP		
7-7							NA		NA					
7-8									NA					
8-4														

NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)							
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP
8-5	<p>*</p>	13150				NA	NA		NA	NA	NA	NA	NA
8-6	<p>*</p>						NA		>10K				
8-7	<p>*</p>						>10K		NA				

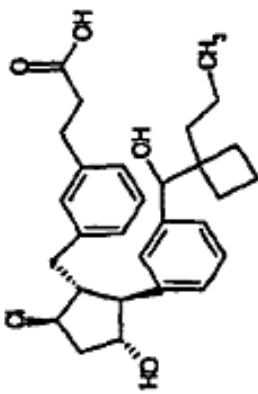
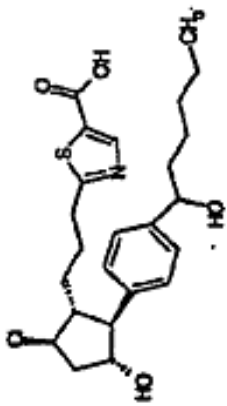
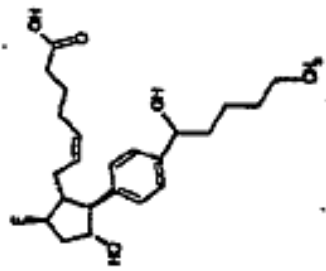
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)				CE50 FUNCIONAL (nm)							
		HEP2	HEP3	HEP4		HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP
9-6	<p>*</p>					NA	NA	4995	NA	>10K	NA	NA	NA
9-8	<p>*</p>					NA	NA	779	NA	>10K	NA	NA	NA
	<p>*</p>					NA	NA	6575	NA	>10K	NA	NA	NA

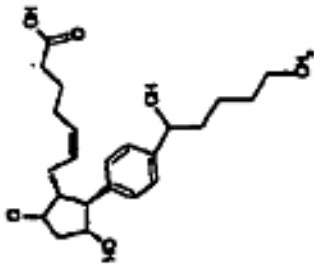
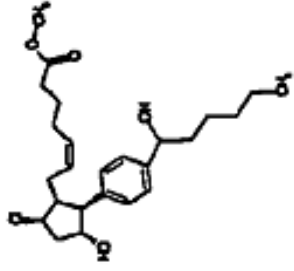
NÚMERO	ESTRUCTURA	CI50 de UNIÓN (nm)			CE50 FUNCIONAL (nm)								
		HEP2	HEP3	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HP	HIP	HDP	
	<p>*</p> 	3630			NA	NA	1265	NA	>10K	NA	NA	NA	NA
9-5	<p>*</p> 						>10K		>10K				
9-7	<p>*</p> 		Ki 1340		NA	NA	497	NA	NA	NA	NA	NA	NA

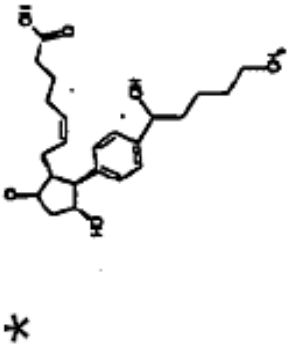
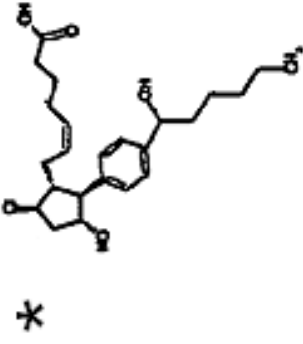
Ensayo cAMP

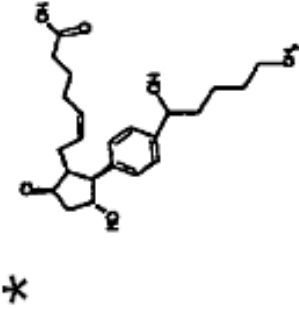
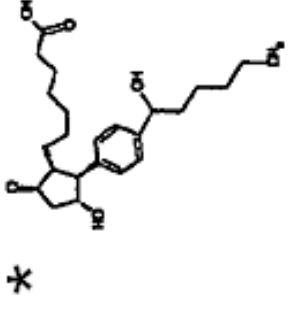
5 Se preparó una placa con 384 pocillos, para que tuviera 6 compuestos de prueba, PGE2 y cAMP en 16 diluciones en serie por triplicado, con un equipo Biomek. Las células HEK-EBNA que expresaran un subtipo de receptores (EP2 o EP4) se suspendieron en un amortiguador de estimulación (HBSS, 0,1 % BSA, 0,5 mM IBMX y 5 mM HEPES, pH 7,4) en una densidad de 10^4 células/5 μ l. Se inició la reacción mezclando 5 μ l de diluciones farmacológicas con 5 μ l de células HEK-EBNA en un pozo, se llevó a cabo durante 30 min a temperatura ambiente, y se siguió con la incorporación de 5 μ l de bolitas de anti-cAMP del receptor en el amortiguador de control, con Tween-20 (25 mM de NaCl, 0,03% de Tween-20, 5 mM de HEPES, pH 7,4). Después de 30 min a oscuras, a temperatura ambiente, se incubaron las mezclas con 15 μ l de bolitas del donante de cAMP biotinilada/estreptavidina en amortiguador de lisis/detección (0,1% BSA, 0,3% Tween-20 y 5 nM HEPES, pH 7,4) durante 45 min a temperatura ambiente. Los cambios en la fluorescencia se leyeron mediante el lector de microplacas Fusion-alpha HT.

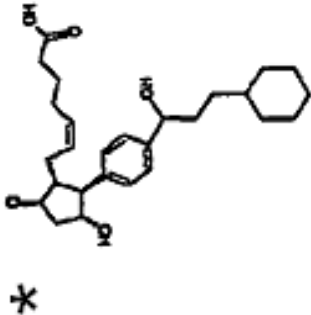
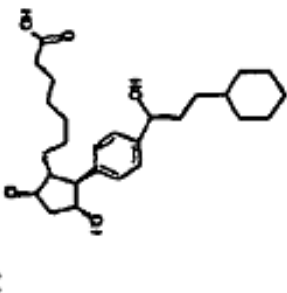
10 La Tabla 2 proporciona datos sobre compuestos adicionales analizados con el ensayo cAMP, al igual que los descriptos anteriormente. Los compuestos conforme a la invención son los que se marcan con un asterisco.

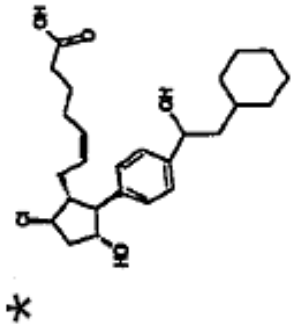
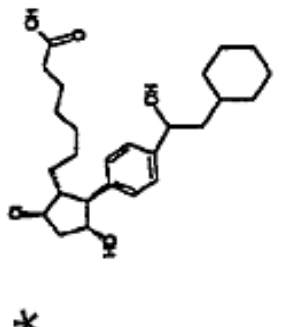
Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		104		>10K	>10K	No activo	No activo	4111 (69)	No activo	>10K	No activo
21-7		6175		No activo	No activo	619 (1065)	No activo	>10K	No activo	No activo	No activo
22-3		804	>10K	No activo	No activo	53 (8)	1451	No activo	No activo	10061	No activo

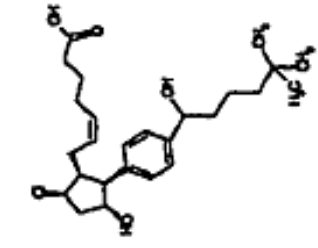
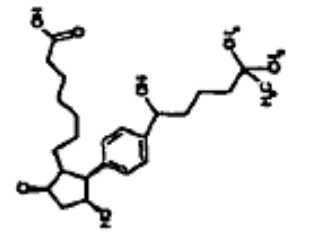
Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		23-5	<p>*</p> 	3951	4586	No activo	No activo	242 (324)	7235	947	No activo
110	<p>*</p> 			No activo	No activo	3956	No activo	No activo	No activo	No activo	No activo

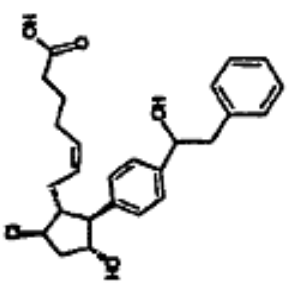
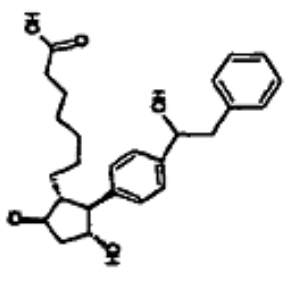
Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		24-4	 <p>* * *</p>	209	>10K	No activo	No activo	7 (3)	456	>10K	No activo
24-4 ^c	 <p>* * *</p>	209	>10K	No activo	No activo	36 (38)	No activo	>10K	No activo	No activo	No activo

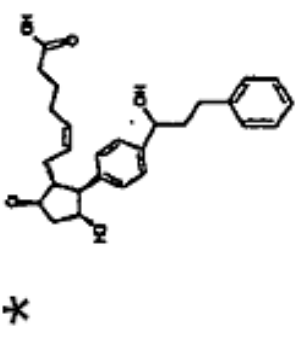
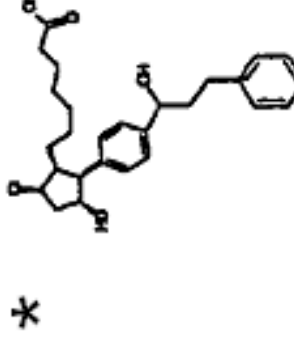
Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		24-4 ^d		73	>10K	No activo	No activo	11 (3)	2999	>10K	No activo
114		287	8612	No activo	No activo	28 (76)	477	>10K	No activo	No activo	No activo

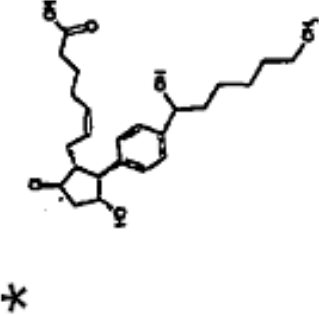
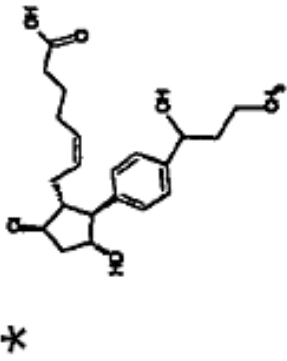
Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b								
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP	
		115		260	3812	No activo	No activo	495 (176)	2224	No activo	No activo	No activo
116		1289	5581	No activo	No activo	2334 (5259)	1708	No activo	No activo	No activo	No activo	No activo

Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b								
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP	
		117		483	15922	No activo	No activo	953 (495)	No activo	No activo	No activo	No activo
118		2287	4940	No activo	No activo	2254 (2660)	No activo	>10K	No activo	No activo	No activo	

Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		119	 <p>* <chem>CC(C)(O)CC(O)c1ccc(cc1)/C=C/C2C(O)C(=O)C2O</chem></p>	1053	6287			>10K		>10K	
120	 <p>* <chem>CC(C)(O)CC(O)c1ccc(cc1)/C=C/C2C(O)C(=O)C2O</chem></p>	3849	3805	No activo	No activo	5394 (>10K)	4449	10725	No activo	No activo	No activo

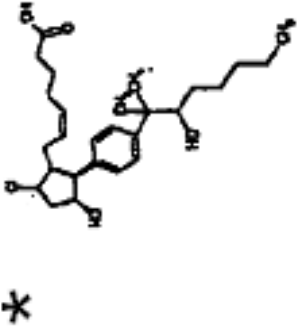
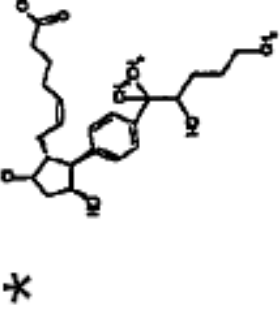
Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		121	<p>*</p> 	77	>10K	No activo	No activo	9 (14)	No activo	>10K	No activo
122	<p>*</p> 	148	>10K	No activo	No activo	51 (59)	No activo	15806	No activo	No activo	No activo

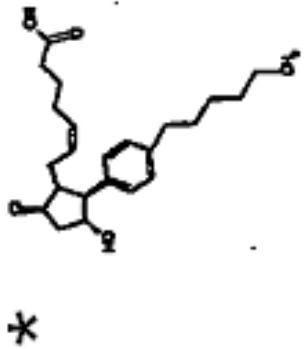
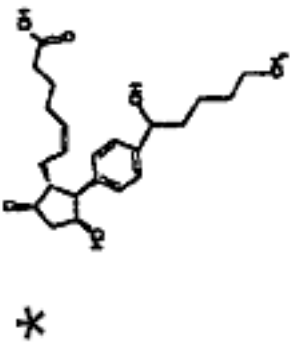
Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b								
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP	
		123		1128	>10K	No activo	No activo	548 (125)	13712	>10K	No activo	No activo
124		2162	>10K	No activo	4523	735 (628)	8826	>10K	No activo	No activo	No activo	No activo

Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		125	 <p>* Chemical structure of compound 125: A 5-membered ring with a carbonyl group and a hydroxyl group, connected via a double bond to a phenyl ring. The phenyl ring is further substituted with a hydroxyl group and a 4-hydroxybutyl chain.</p>	278	2263	No activo	No activo	58 (12)	5932	No activo	No activo
126	 <p>* Chemical structure of compound 126: A 5-membered ring with a carbonyl group and a hydroxyl group, connected via a double bond to a phenyl ring. The phenyl ring is further substituted with a hydroxyl group and a 3-hydroxypropyl chain.</p>	1657	>10K	No activo	No activo	154 (7)	No activo	No activo	No activo	No activo	

Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		127	<p>* <chem>O=C1C(O)C=C(C1)c2ccc(O)c2C(O)CCCO</chem></p>	589		No activo	No activo	(10)	No activo	No activo	No activo
128	<p>* <chem>O=C1C(O)C=C(C1)c2ccc(O)c2C(O)C1=CC=CC=C1</chem></p>	564	No activo	No activo	No activo	142 (9)	No activo	No activo	No activo	1647	

Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		129	<p>* <chem>CCCC(O)C(O)C(=O)N1C(=O)C(O)C1/C=C/c2ccc(O)cc2CCCC(O)C(=O)O</chem></p>	1388	>10K	No activo	No activo	119 (38)	37	No activo	No activo
130	<p>* <chem>CCCC(O)C(O)CN1C(=O)C(O)C1/C=C/c2ccc(O)cc2CCCC(O)C(=O)O</chem></p>	1255	No activo	No activo	68 (10)	23	No activo	2059	No activo	No activo	

Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b								
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP	
		131		182	No activo	No activo	544 (19)	1301	No activo	No activo	No activo	No activo
132		225	No activo	No activo	164 (9)	2811	No activo	No activo	No activo	No activo	No activo	No activo

Compuesto	ESTRUCTURA ^a	UNIÓN-Ki (nm)		Señal Ca ²⁺ -CE50 (nm) ^b							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
		26-2		83	>10K	No activo	No activo	26 (27)	No activo	>10K	No activo
27-4		12		No activo	No activo	16 (5)	25	No activo	6931	3283	No activo

a) Todos los compuestos son mezclas de diastereómeros, salvo donde se indica lo contrario.

b) Los datos entre paréntesis hacen referencia a la medición de cAMP (ver información experimental para obtener los detalles).

c) Diastereómero de elución más rápida (HPLC); estereoquímica indeterminada.

d) Diastereómero de elución más lenta (HPLC); estereoquímica indeterminada.

Pruebas *in vivo*

Presión intraocular (PIO)

5 Los estudios de presión intraocular en perros incluyeron neumatonometría realizada a perros Beagle de ambos sexos (10 a 15 kg) en estado de conciencia. Los animales estuvieron conscientes durante todo el estudio y se los inmovilizó suavemente con las manos. Los fármacos se administraron en forma tópica en un ojo, en forma de una gota de 25 µl, mientras que en el otro ojo se aplicaron 25 µl de un vehículo (polisorbato 80 al 0,1% :10 mM de TRIS) como control.

10 Durante la tonometría se utilizó proparacaína (0,1%) como anestésico de la córnea. La presión intraocular se determinó inmediatamente después de administrar el fármaco y 2, 4 y 6 horas después cada uno de los 5 días del estudio. El fármaco se administró inmediatamente después de la primera lectura de la PIO.

Hiperemia de la superficie ocular

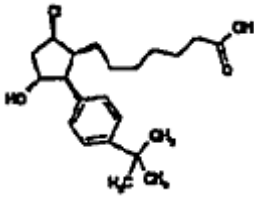
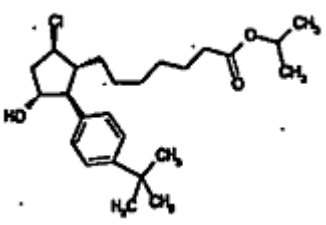
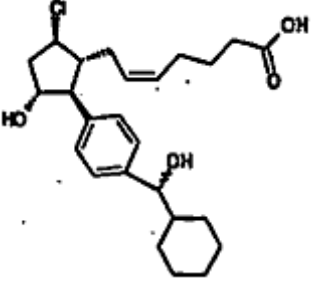
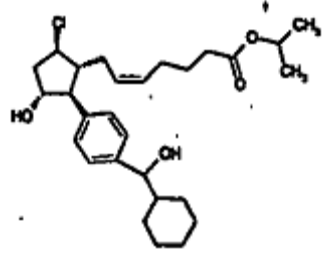
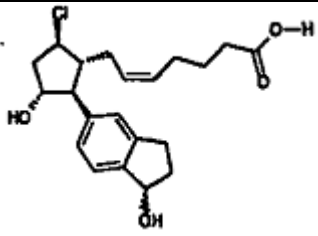
La hiperemia de la superficie ocular se evaluó en forma visual y se le asignó un puntaje de acuerdo con un sistema de uso típico en la clínica.

Puntaje de la hiperemia	Valor asignado
<1 vestigios	0,5
1 leve	1
Moderada	2
Grave	3

15 La hiperemia de la superficie ocular se evaluó en los mismos puntos cronológicos que la presión intraocular. Cabe destacar que los ojos no tratados de los perros suelen tener un todo rosado/rojo. Por lo tanto, los valores correspondientes a vestigios, o incluso a leve, no necesariamente se encuentran fuera del rango normal. Se usaron pruebas similares para determinar la hiperemia de la superficie ocular de monos y conejos.

20 En las Tablas 3 y 4 a continuación se presentan los resultados de las pruebas *in vivo*. Todos los compuestos son compuestos conforme a la invención.

Tabla 3

NÚMERO	ESTRUCTURA	Conc. (g/100 ml)	PERRO		MONO	CONEJO
			Δ PIO máx. (mmHg)	Hiperemia máxima	Δ PIO máx. (mmHg)	Hiperemia máxima
		0,10%	-4	0,9		0
		0,01%			8	0,1
6-4		0,10%	-4	1		0
6-5		0,01%	-4	0,6	5	
16-5		0,30%	-7	1	7	

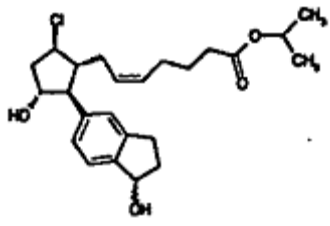
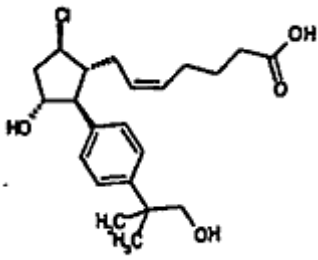
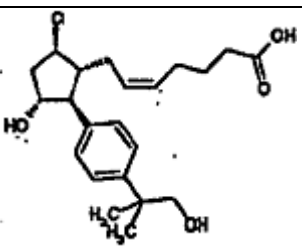
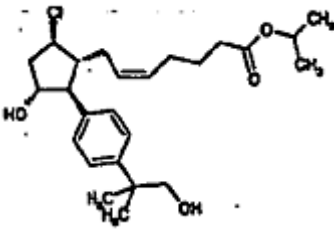
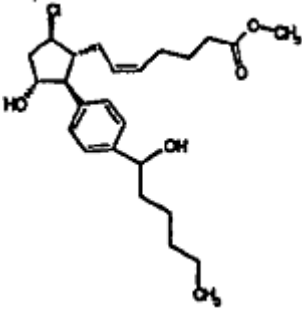
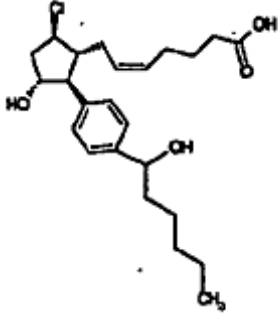
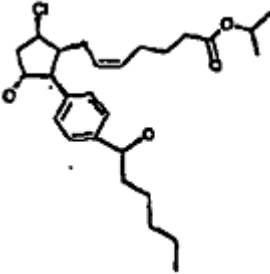
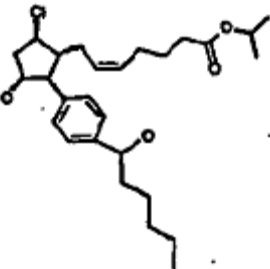
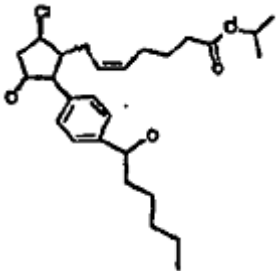
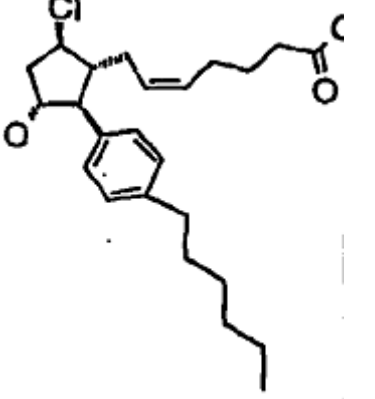
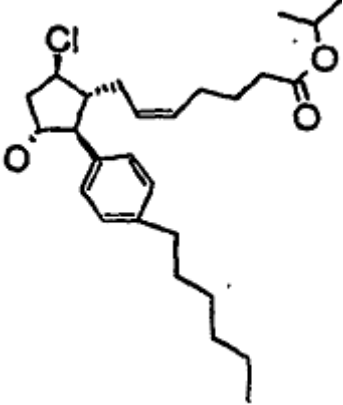
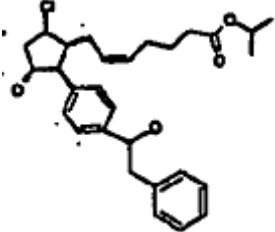
16-6		0,10%	-12			0,25
		0,30%	-8	0,9		
						
		0,10%	-5	0,7	6	0,1

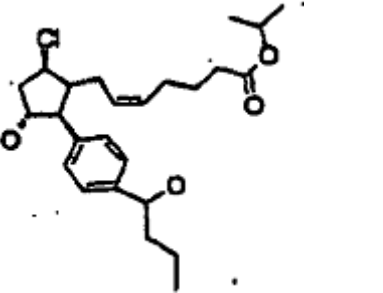
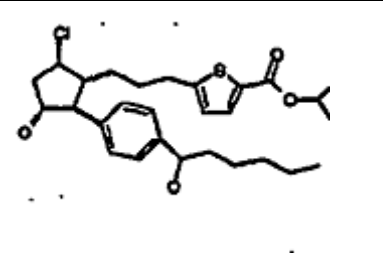
Tabla 4

NÚMERO	ESTRUCTURA	Conc. (g/100 ml)	PERRO		MONO	CONEJO
			Δ PIO máx. (mmHg)	Hiperemia máxima	Δ PIO máx. (mmHg)	Hiperemia máxima

24-3 ^a		0,1%	-50	1,5		
24-4 ^a		0,03%	-221	1	21	0
24-5 ^a		0,03%	-33	1	16	0,2
24-5 ^b		0,1%	-13	0,5	24	
24-5 ^c		0,1%	-47	1,5	26	1,5

26-2		0,1%	-43	0,6	32	0,25
207		0,1	20	0,5	21	

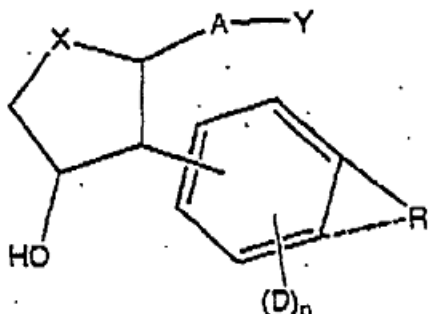
NÚMERO	ESTRUCTURA	Conc. (g/100 ml)	PERRO		MONO	CONEJO
			Δ PIO máx. (mmHg)	Hiperemia máxima	Δ PIO máx. (mmHg)	Hiperemia máxima
208		0,1%	-40	0,8	39	0

209		0,1%	-36	0,5	35	
210		0,1	-50	1,8		1

- (a) Mezcla de diastereómeros
- (b) Diastereómero de elución más rápida (HPLC)
- (c) Diastereómero de elución más lenta (HPLC)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que incluye



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde una línea punteada representa la presencia o ausencia de un enlace covalente;

Y es un ácido carboxílico, un ácido sulfónico o un ácido fosfónico; o una amida o un éster de los mismos, que contiene de 0 a 12 átomos de carbono; o Y es un hidroximetilo, o un grupo funcional tetrazolilo;

10 A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ donde Ar es un fenilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo monocíclico; donde los sustituyentes pueden tener 4 átomos que no sean de hidrógeno o menos, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

X es $CHCl$;

R es un hidrocarbilo o una fracción hidroxihidrocarbilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

15 D es una fracción que independientemente contiene de 1 a 6 átomos que no son de hidrógeno; y n es un número entero de 0 a 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde n es 0

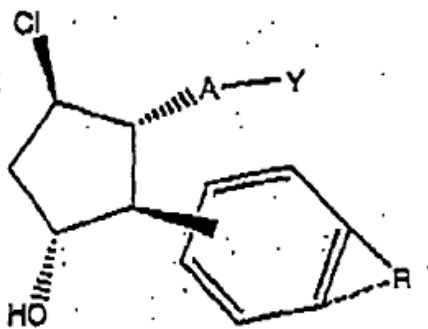
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R contiene de 6 a 9 átomos de carbono y una estructura cíclica

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R es una fracción 1-hidroxihidrocarbilo

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R contiene de 1 a 5 átomos de carbono

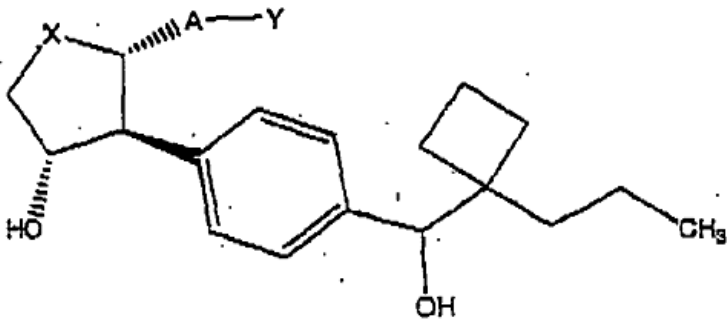
6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R consiste en t-butilo

7. El compuesto de la reivindicación 1, que incluye



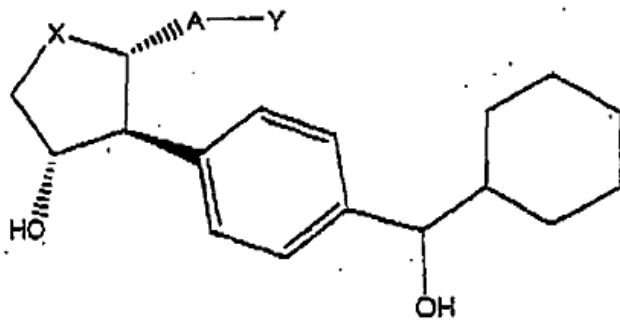
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25 8. El compuesto de la reivindicación 4, que incluye



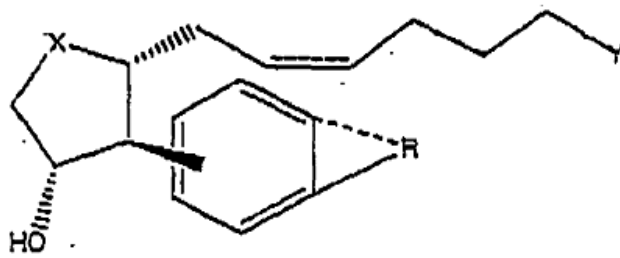
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

9. El compuesto de la reivindicación 4, que incluye



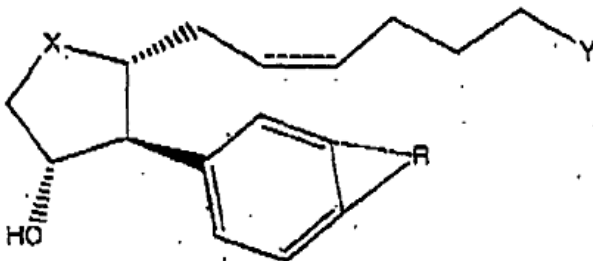
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10. El compuesto de la reivindicación 1, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

11. El compuesto de la reivindicación 10, que incluye

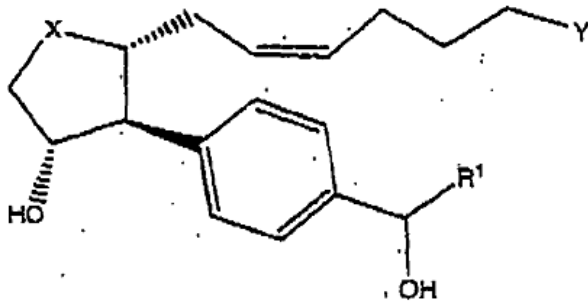


10

Donde X es CHCl; y

R es un alquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

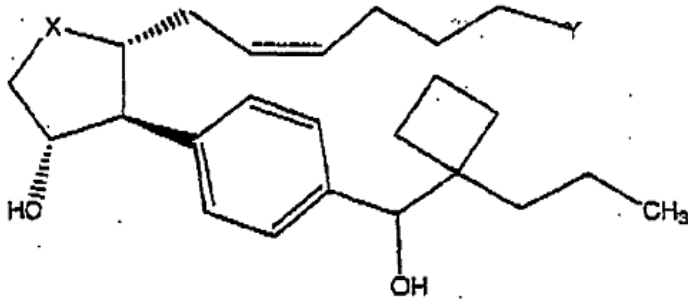
12. El compuesto de la reivindicación 10, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde R¹ es un cicloalquilo compuesto por 3 a 10 átomos de carbono

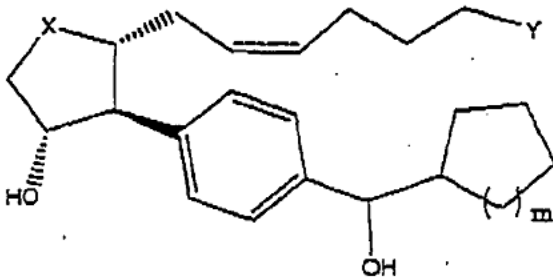
13. El compuesto de la reivindicación 12, que incluye



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

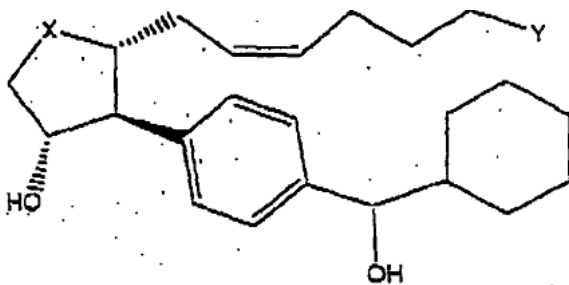
14. El compuesto de la reivindicación 12, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

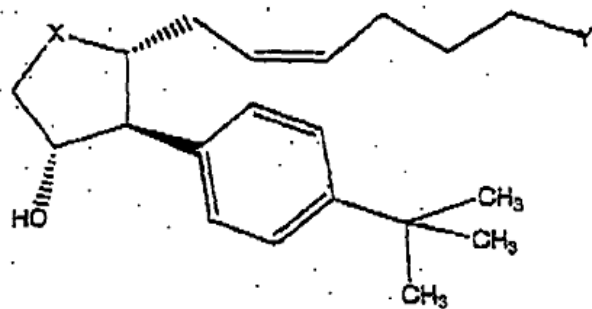
10 donde n es un número entero que tiene un valor de 0 a 3

15. El compuesto de la reivindicación 14, que incluye



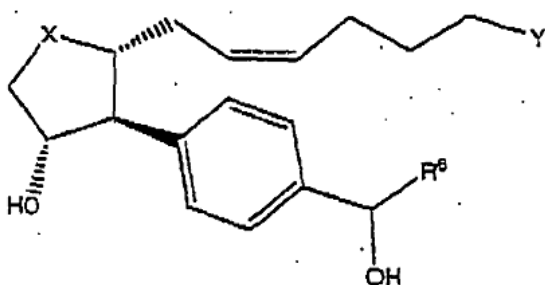
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

16. El compuesto de la reivindicación 11, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

17. El compuesto de la reivindicación 10, que incluye



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

donde R⁶ es un alquilo ramificado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono

18. Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico;

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico;

10 Éster isopropílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-hept-5-enoico;

Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico;

Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico;

Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico;

15 Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-ciclohexilmetil-fenil)-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico;

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;

20 Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;

Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;

Éster metílico de ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-hept-5-enoico;

25 Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;

Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{4-[hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentil)-heptanoico;

- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico;
- Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-heptanoico;
- 5 Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-(4-*terc*-butil-fenil)-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- 10 Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-ciclobutil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- 15 Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- Éster isopropílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- 20 Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-heptanoico;
- Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(4-hidroximetil-fenil)-ciclopentil]-heptanoico;
- Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- 25 Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enoico;
- Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- 30 Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico ;
- Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[4-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-fenil]-ciclopentil]-heptanoico;
- Éster metílico de ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-iniloxi)-acético;
- 35 Ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-iniloxi)-acético;
- Éster metílico de ácido ((Z)-4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-eniloxi)-acético;
- Ácido ((Z)-4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-but-2-eniloxi)-acético;

Éster metílico de ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-butoxi)-acético;

Ácido (4-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-fenil]-3-hidroxi-ciclopentil]-butoxi)-acético;

5 Éster metílico de ácido [3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético;

Ácido [3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-{3-[(S)-hidroxi-(1-propil-ciclobutil)-metil]-fenil}-ciclopentilmetil)-fenoxi]-acético;

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico;

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico;

10 Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-hept-5-enoico;

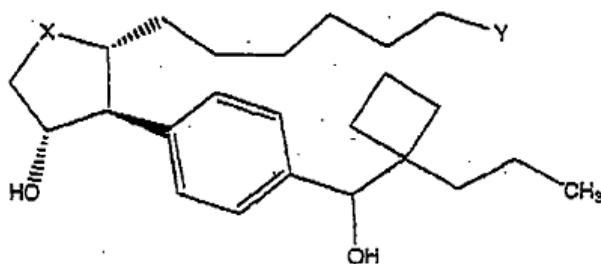
Éster metílico de ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico;

Éster metílico de ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-indan-5-il-ciclopentil)-heptanoico;

Ácido 7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(1-hidroxi-indan-5-il)-ciclopentil]-heptanoico;

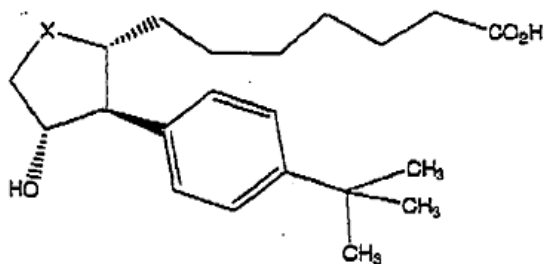
Ácido 7-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-indan-5-il-ciclopentil)-heptanoico.

15 19. El compuesto de la reivindicación 13, que incluye



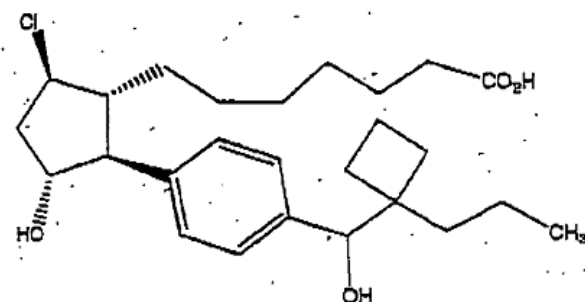
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 11, que incluye



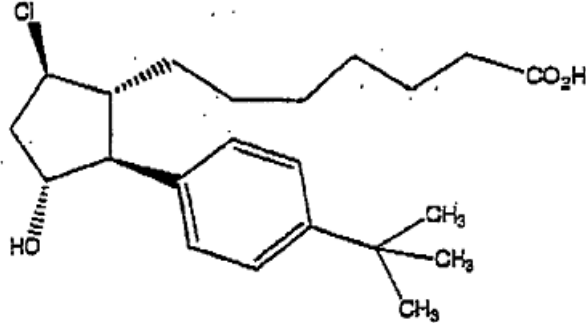
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 19, que incluye



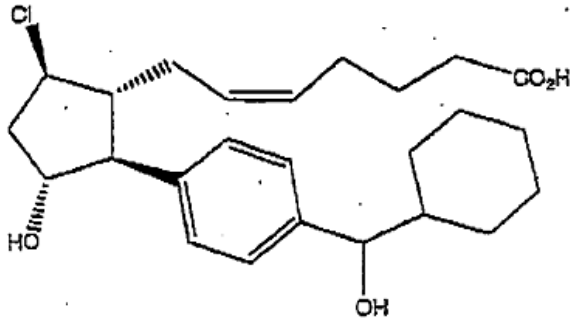
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 20, que incluye



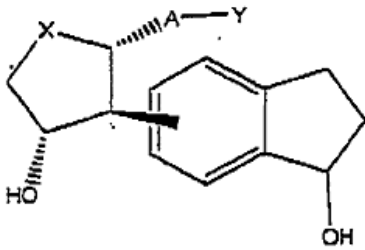
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 23. El compuesto de la reivindicación 15, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

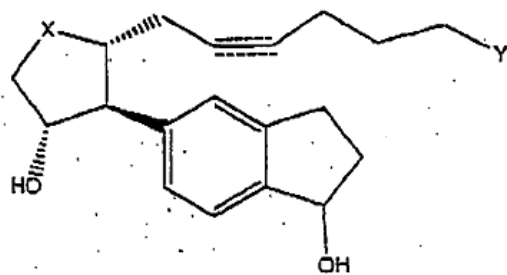
24. El compuesto de la reivindicación 1, que incluye



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

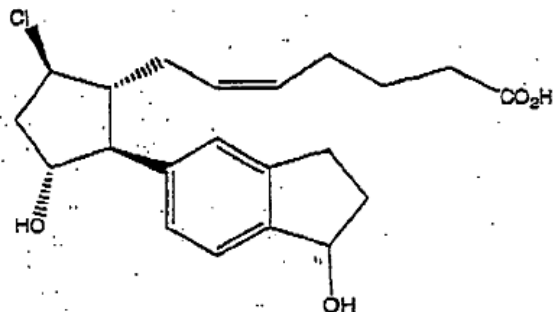
25. El compuesto de la reivindicación 24, donde A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

26. El compuesto de la reivindicación 25, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

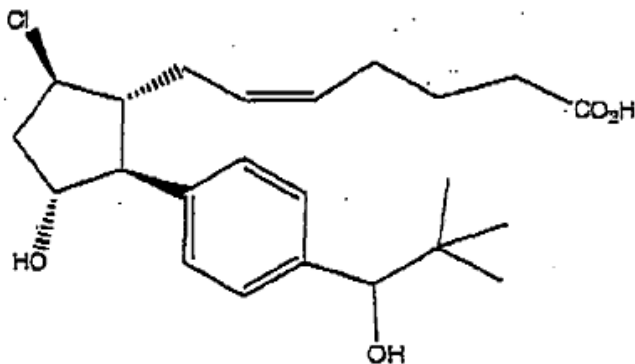
27. El compuesto de la reivindicación 26, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 28. El compuesto de la reivindicación 5, donde R es un hidroxialquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

29. El compuesto de la reivindicación 28, que incluye

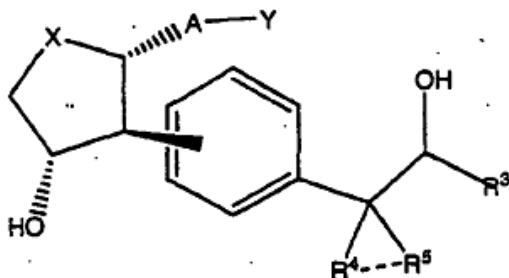


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 30. El compuesto de la reivindicación 1, donde Y se escoge del grupo compuesto por $\text{CO}_2(\text{R}^3)$, $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^3)\text{R}^3$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, CH_2OH , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^3$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, SO_2NHR^3 y tetrazolio- R^3 , donde R^3 es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo o bifenilo.

31. El compuesto de la reivindicación 1, donde R es 2-hidroxihidroxicarbilo.

32. El compuesto de la reivindicación 31, que incluye

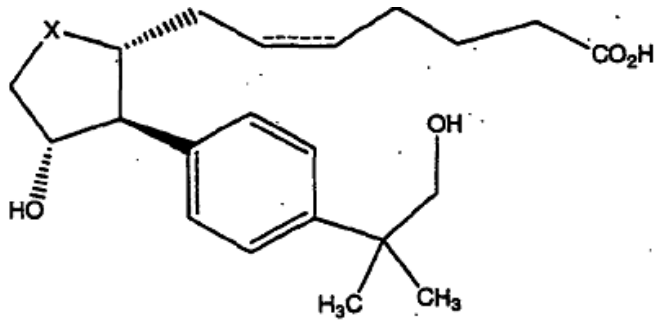


15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, H o alquilo C_{1-6} o R^4 y R^5 pueden formar un anillo.

33. El compuesto de la reivindicación 32, donde R^4 y R^5 son metilo.

34. El compuesto de la reivindicación 33, que incluye

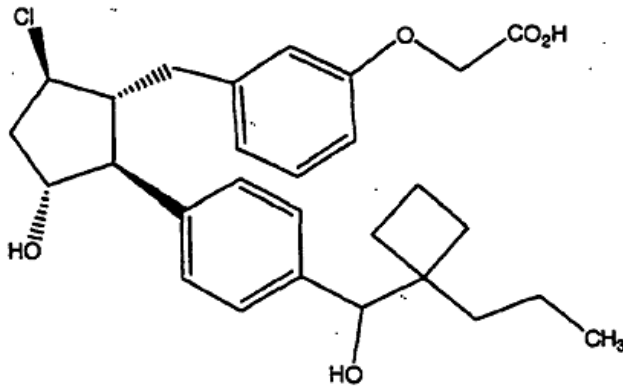


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35. El compuesto de la reivindicación 1, donde A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, donde Ar es fenilo, la suma de m y o es de 1 a 4 y donde un CH_2 puede estar sustituido por S u O.

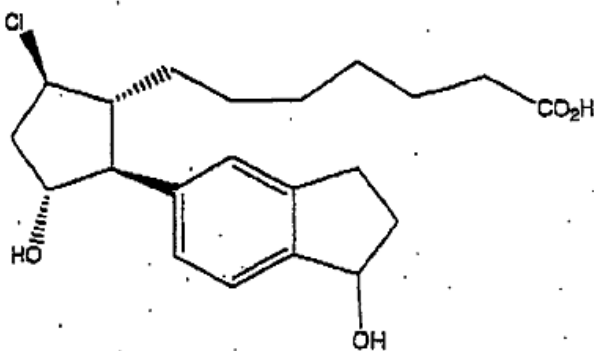
5 36. El compuesto de la reivindicación 35, donde A es $-CH_2-Ar-O-CH_2-$.

37. El compuesto de la reivindicación 36, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

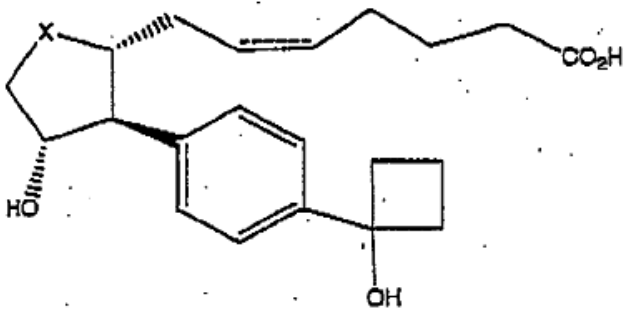
38. El compuesto de la reivindicación 26, que incluye



10

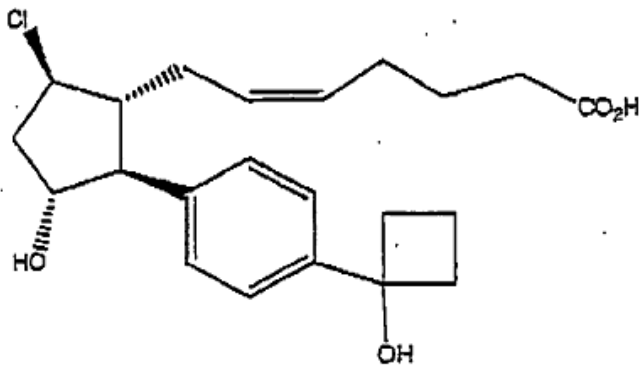
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. El compuesto de la reivindicación 28, que incluye



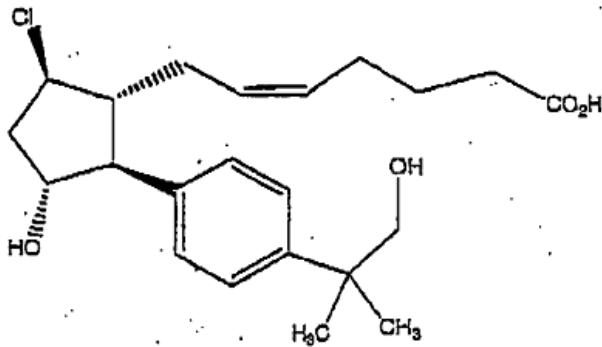
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40. El compuesto de la reivindicación 39, que incluye



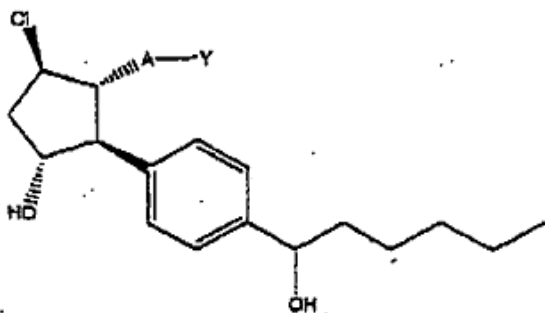
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

41. El compuesto de la reivindicación 34, que incluye



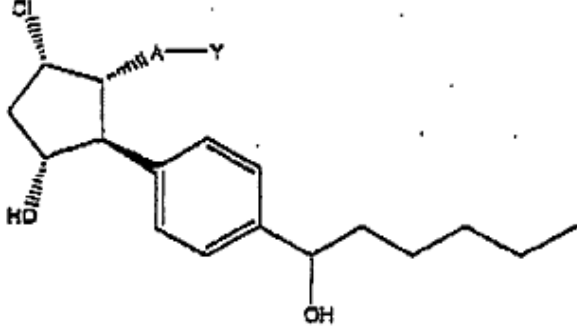
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



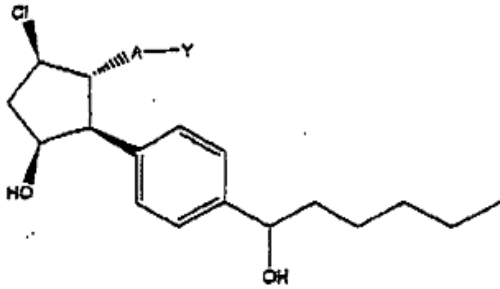
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

43. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



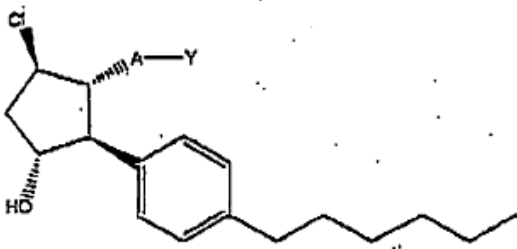
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 44. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



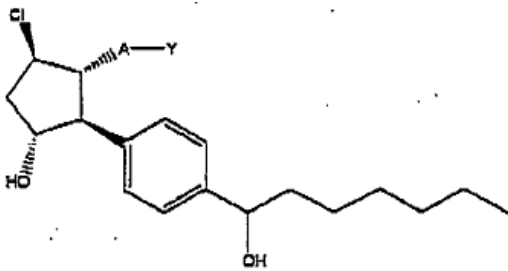
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



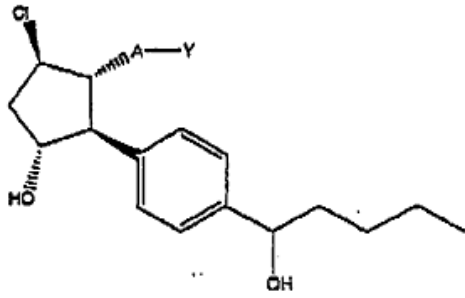
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

46. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



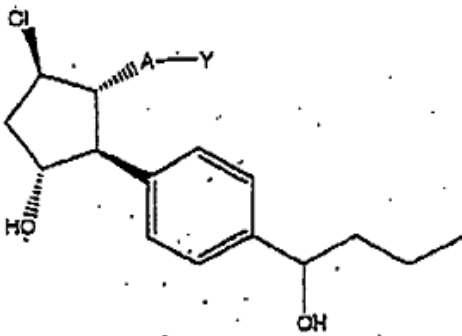
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



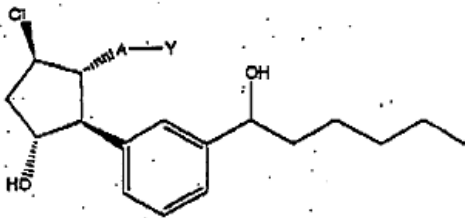
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



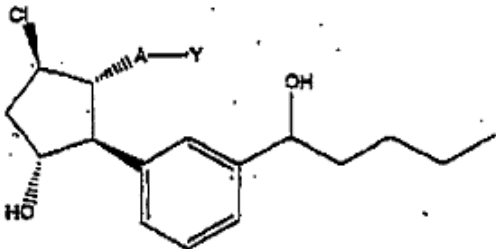
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

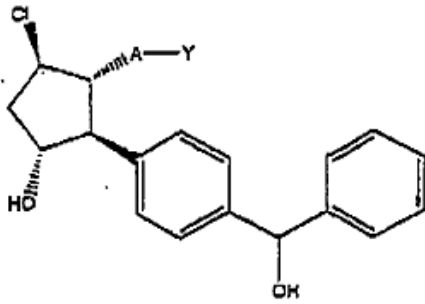
50. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



10

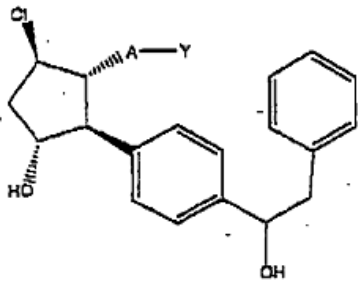
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

51. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



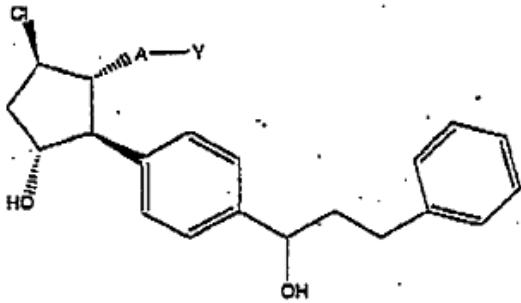
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

52. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



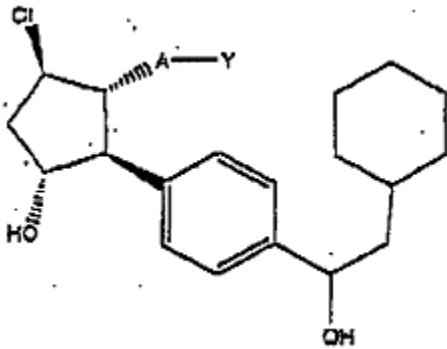
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

53. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

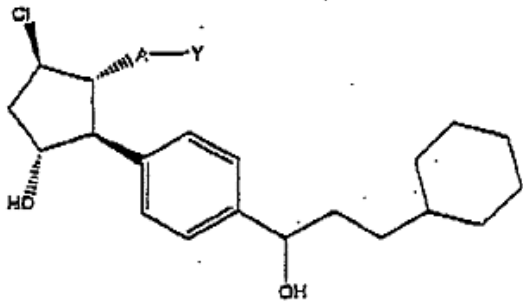
54. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



10

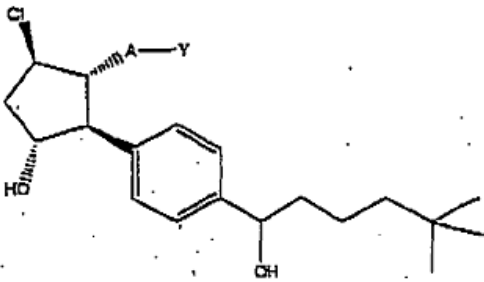
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



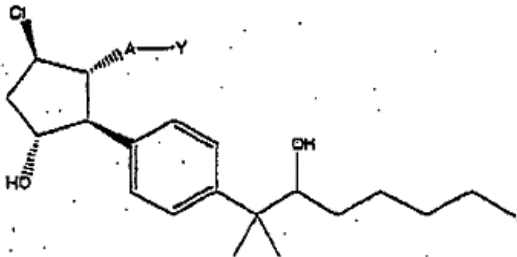
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



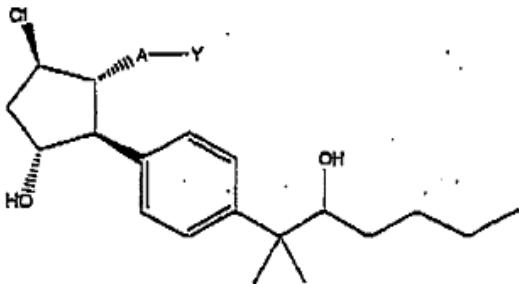
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. El compuesto de la reivindicación 2, que incluye



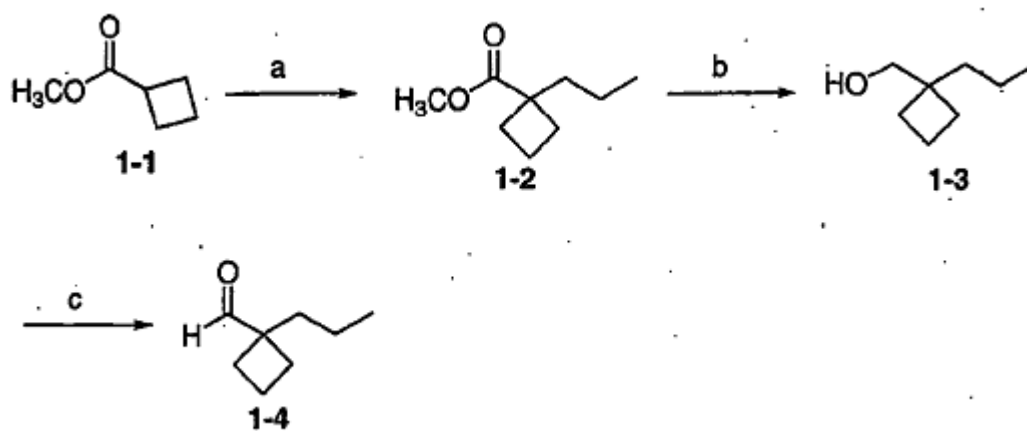
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

59. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o la reducción de la presión intraocular.

15 60. Un líquido, que incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, donde dicho líquido es oftálmicamente aceptable.

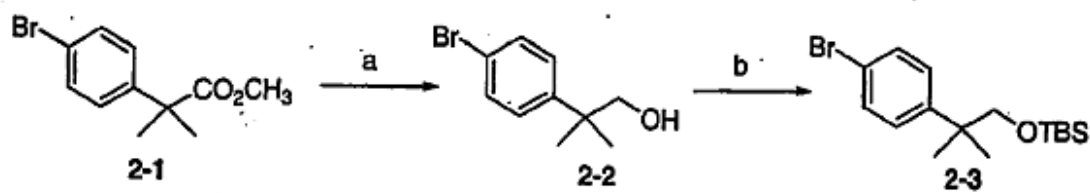
Fig. 1



(a) LDA; yoduro de propilo; (b) LiBH_4 ; (c) TPAP, NMO, tamices de 4A.

5

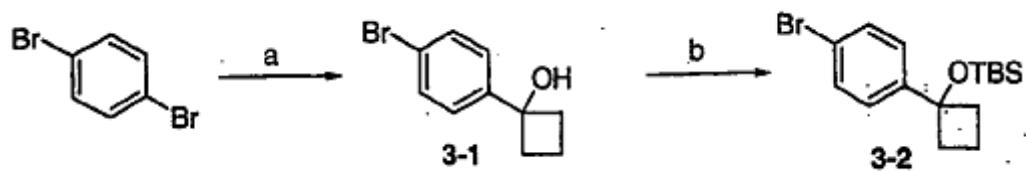
Fig. 2



(a) LiBH_4 ; (b) TBSOTf, 2,6-lutidina

10

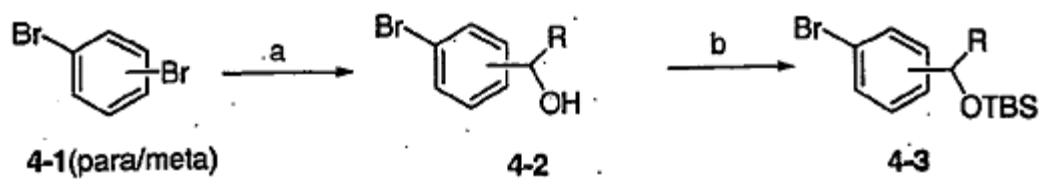
Fig. 3



5

(A) *n*-BuLi; ciclobutanona; (b) TBSOTf, 2,6-lutidina

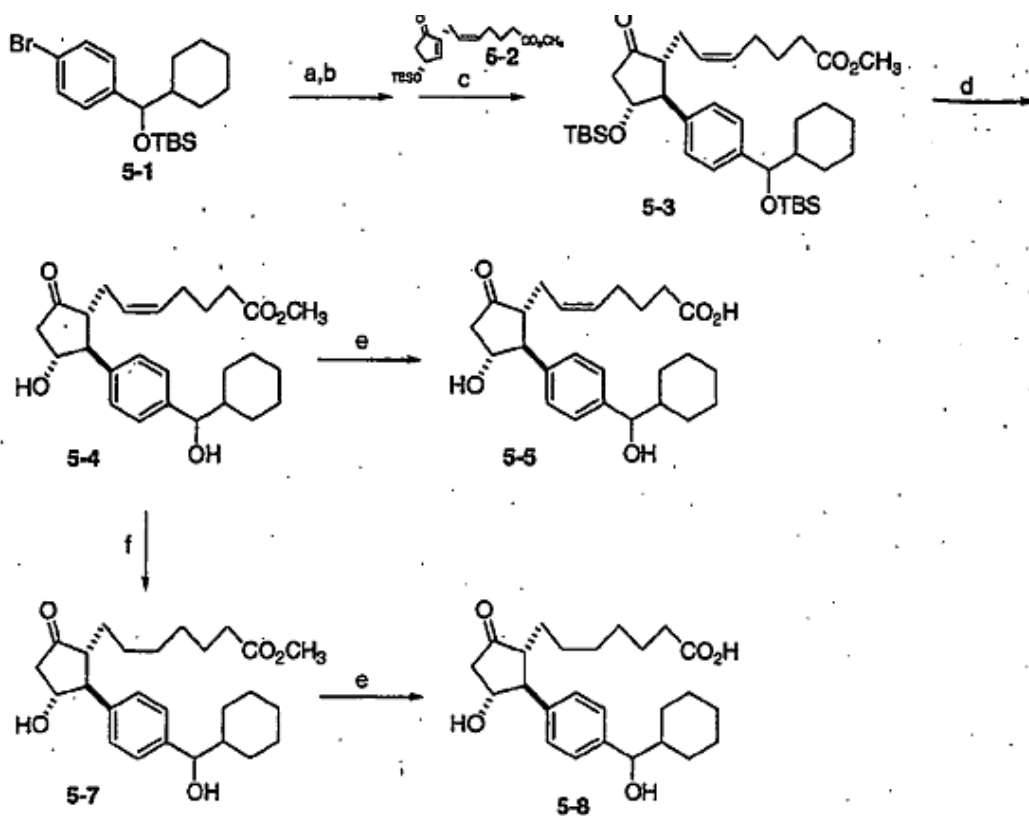
Fig. 4



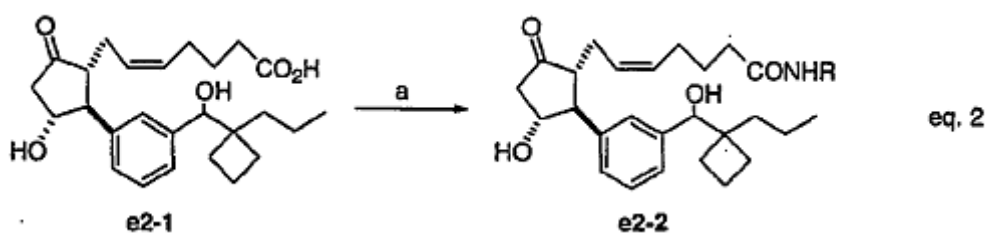
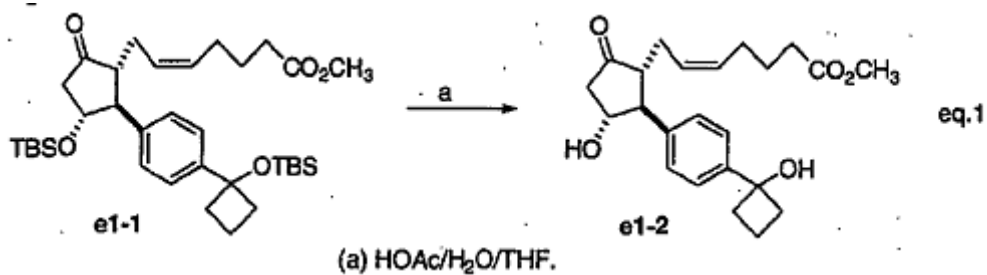
10

(a) *n*.BuLi; RCHO; (b) TBSOTf, 2,6-lutidina

Fig. 5

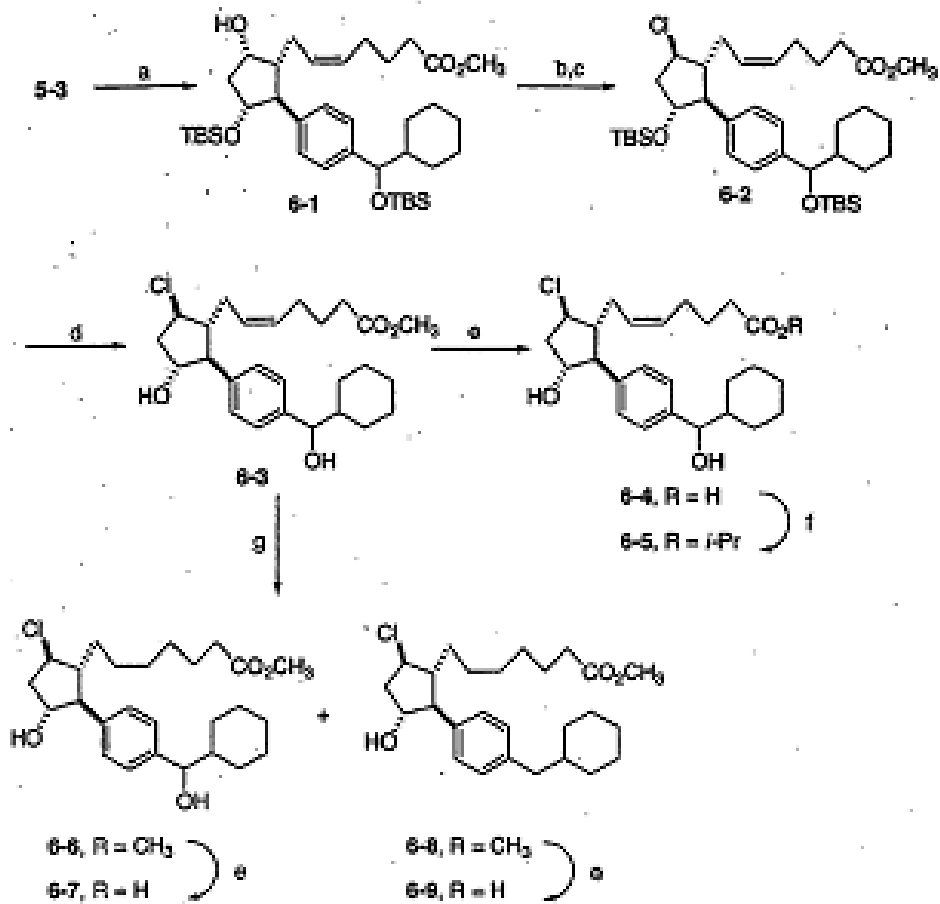


5

(a) *t*-BuLi; (b) 2-tienilcuprato de litio; (c) 5-2, THF -78 °C; (d) HF-piridina, 0 °C;(e) esterasa de hígado de conejo; (f) H₂ Pd/C

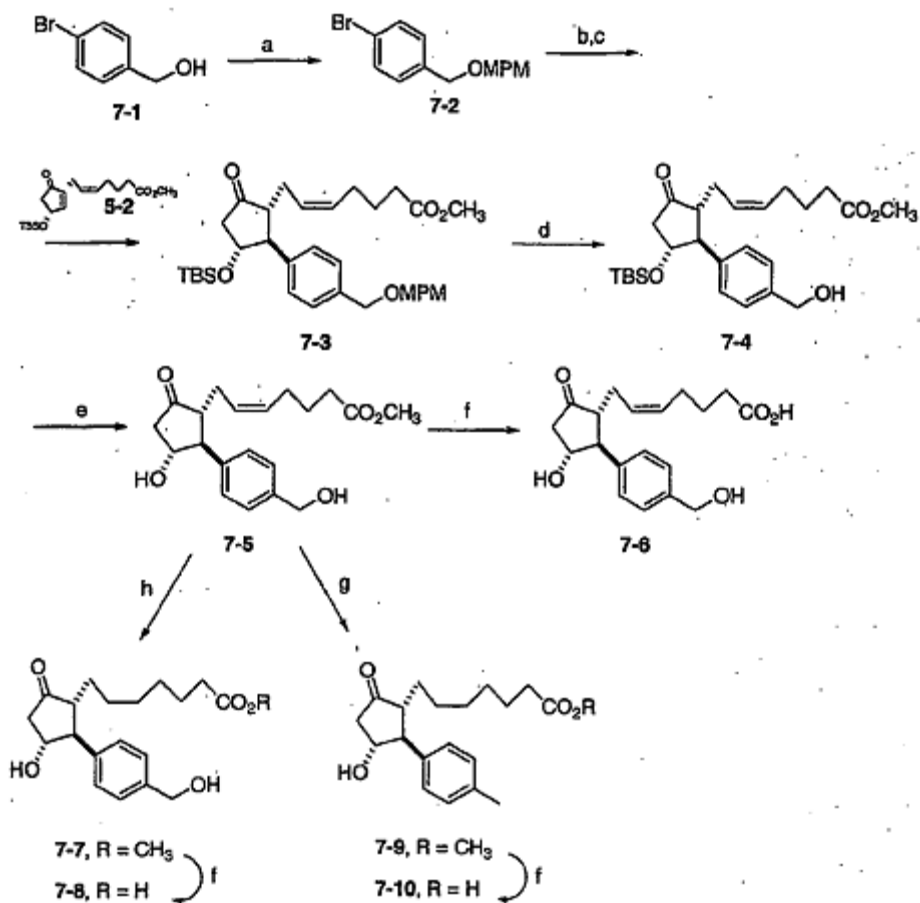
10

Fig. 6



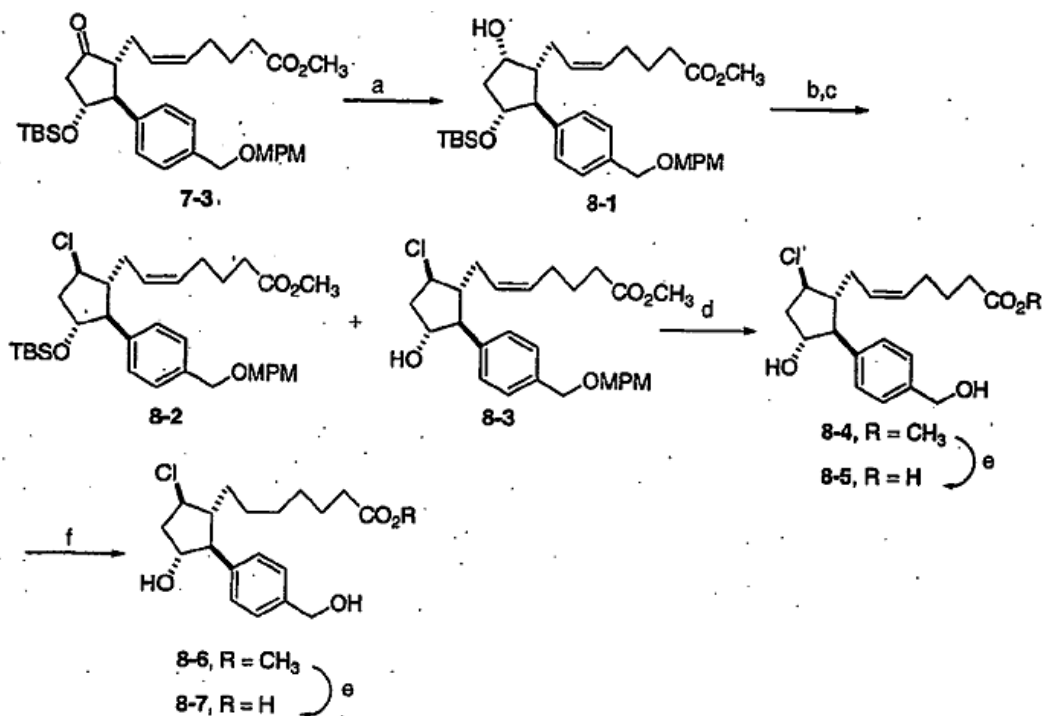
- 5 (a) L-selectrida; (b) MsCl, TEA; (c) (*n*-Bu)₄NCl 40 °C; (d) HF-piridina, 0 °C; (e) LiOH, H₂O, THF; (f) *i*-PrI, DBU; (g) H₂, Pd/C

Fig. 7



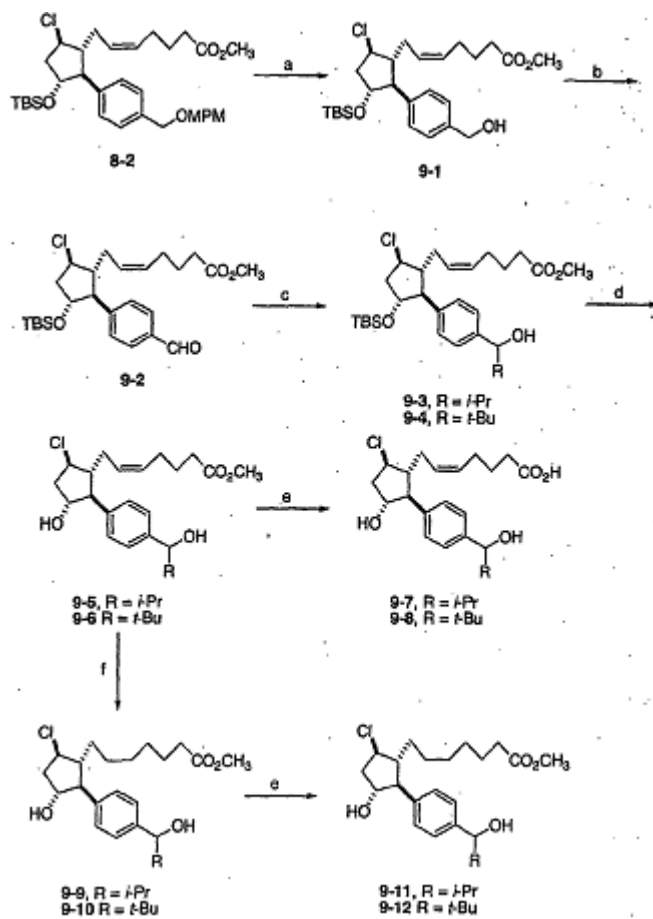
- 5 (a) NaH; NPMCl; (b) *t*.BuLi; (c) 2-tienilcuprato de litio; (d) DDQ; (e) HF-piridina 0 °C; (f) esterasa de hígado de conejo; (g) H₂, Pd/C; EtOAc; (h) catalizador de Wilkinson, H₂, THF

Fig. 8



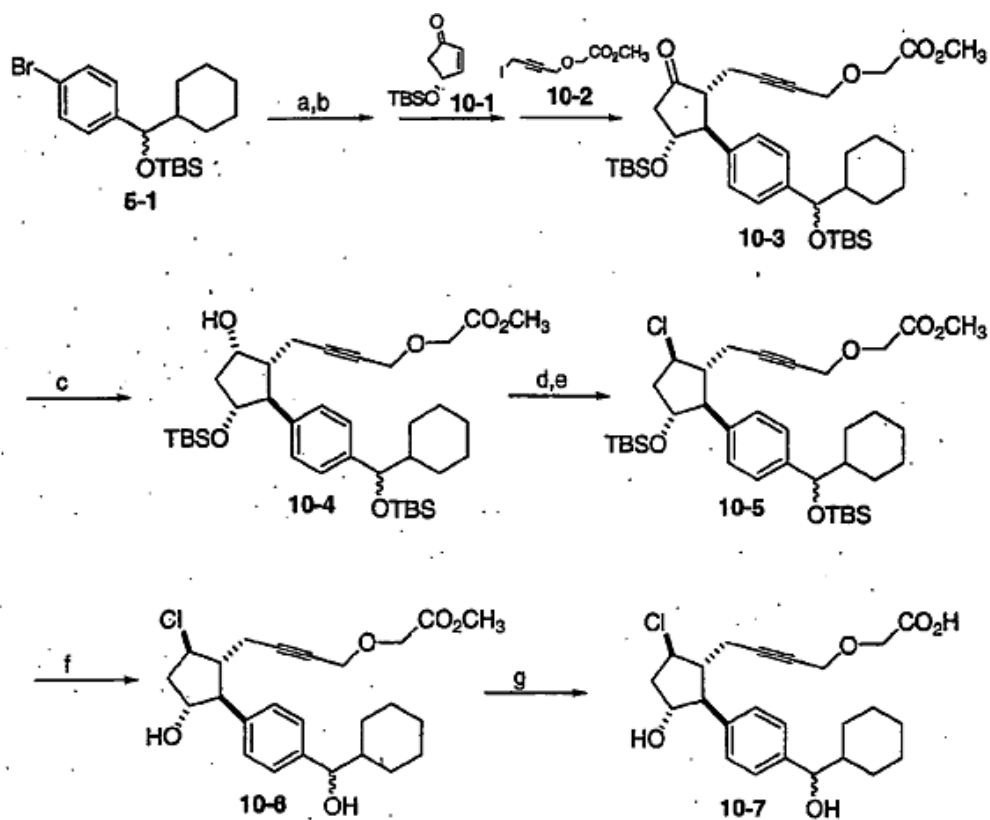
(a) L-selectrida; H₂O₂; (b) MsCl, Et₃N; (c) (n-Bu)₄NCl 40 °C; (d) DDQ; (e) 1 M LiOH; (f) H₂, Pd/C, acetato de etilo

Fig. 9



(a) DDQ; (b) TPAP, NMO; (c) *i*-PrMgCl o *t*BuMgBr; (d) HF-piridina 0 °C; (e) 1 M KIOH; (f) H₂, Pd/C, acetato de etilo

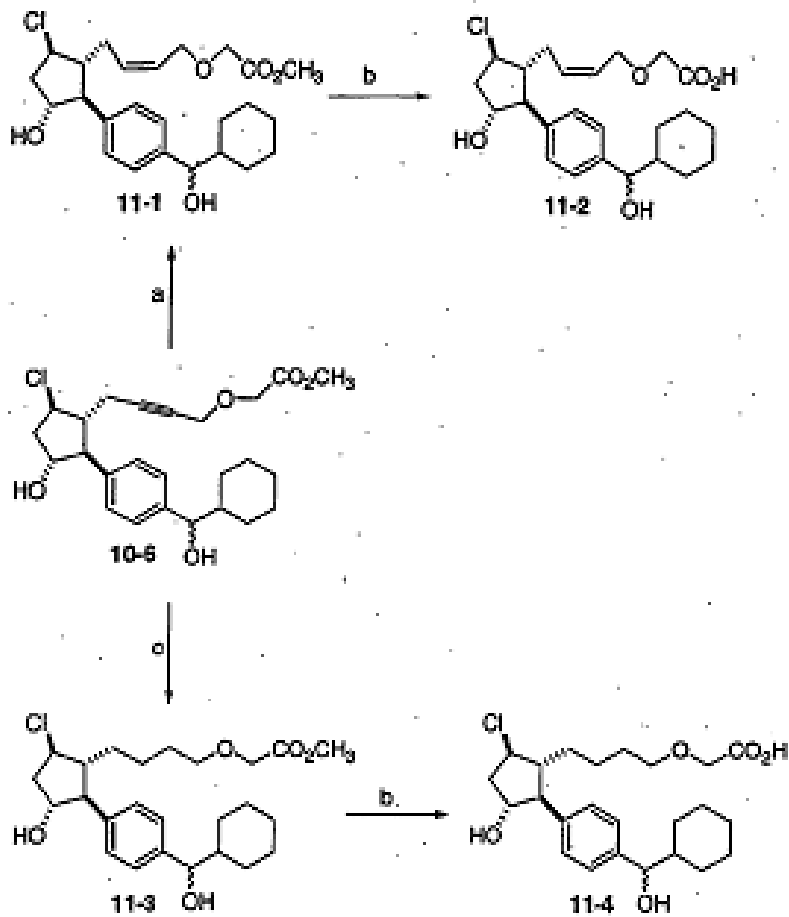
Fig. 10



5

(a) *t*-BuLi; (b) Me₂Zn; (c) L-selectrida; H₂O₂; (d) MsCl, TEA; (e) *n*-Bu₄NCl; (f) HF-piridina, 0 °C; (g) esterasa de hígado de conejo

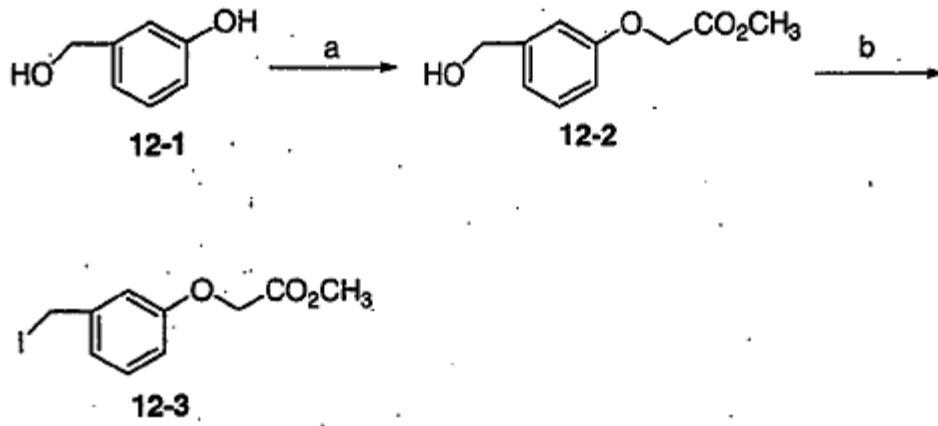
Fig. 11



5

(a) H_2 , $NiCl_2$, $NaBH_4$, $H_2NCH_2CH_2NH_2$; (b) esterasa de hígado de conejo; (c) H_2 , Pd/C

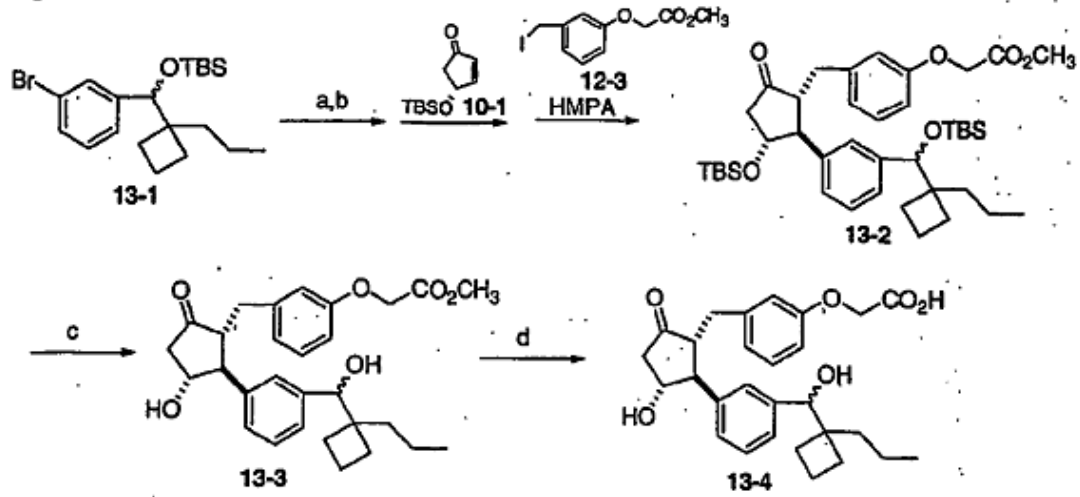
Fig. 12



5

(a) K_2CO_3 , bromoacetato de metilo; (b) Ph_3P , I_2 , imidazol, CH_2CH_2

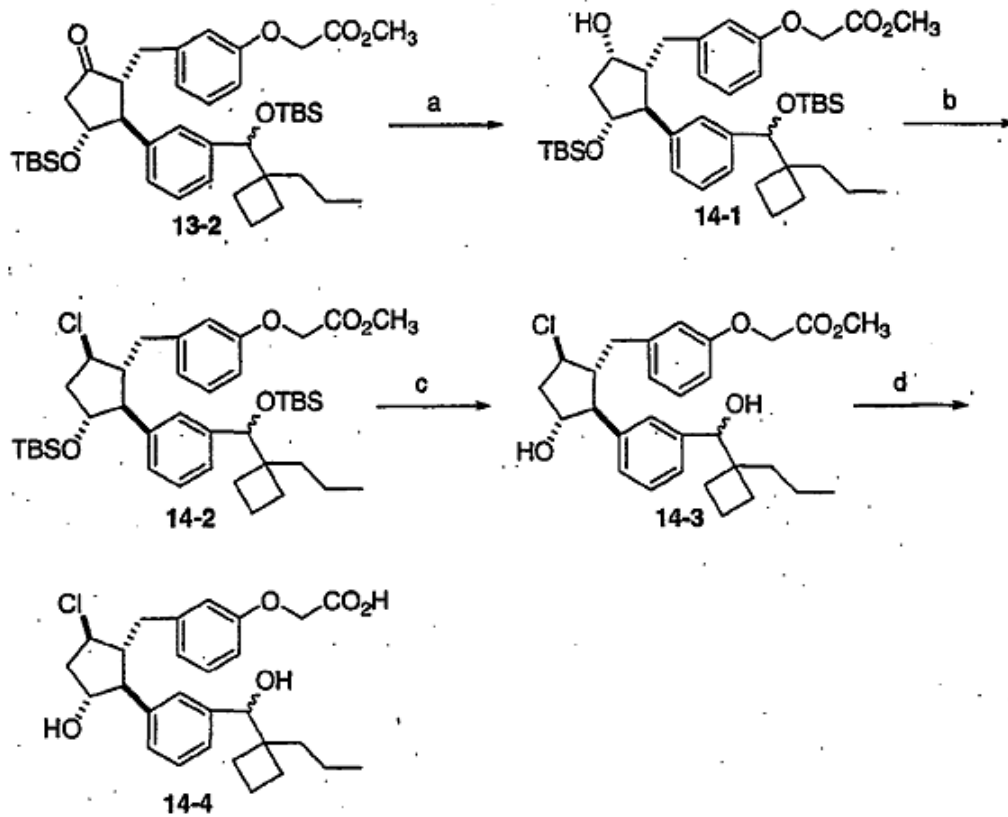
Fig. 13



5

(a) *t*-BuLi; (b) Me₂Zn; (c) HF-piridina, 0 °C; (d) esterasa de hígado de conejo

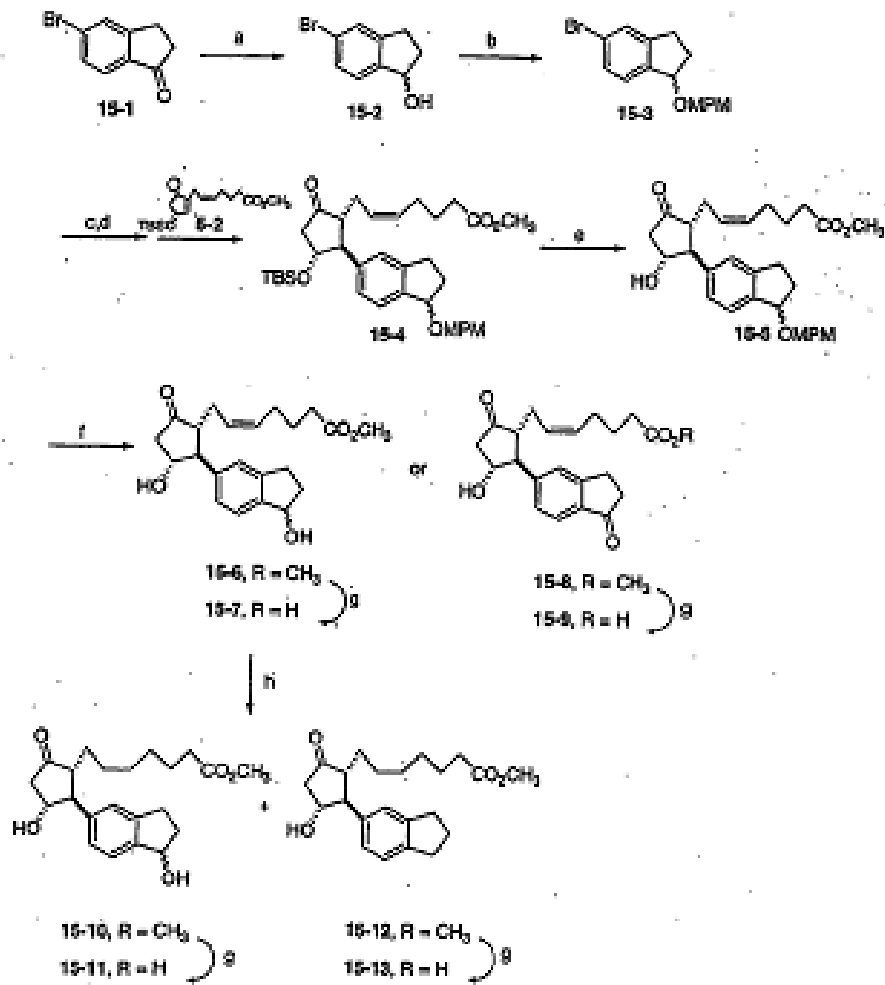
Fig. 14



5

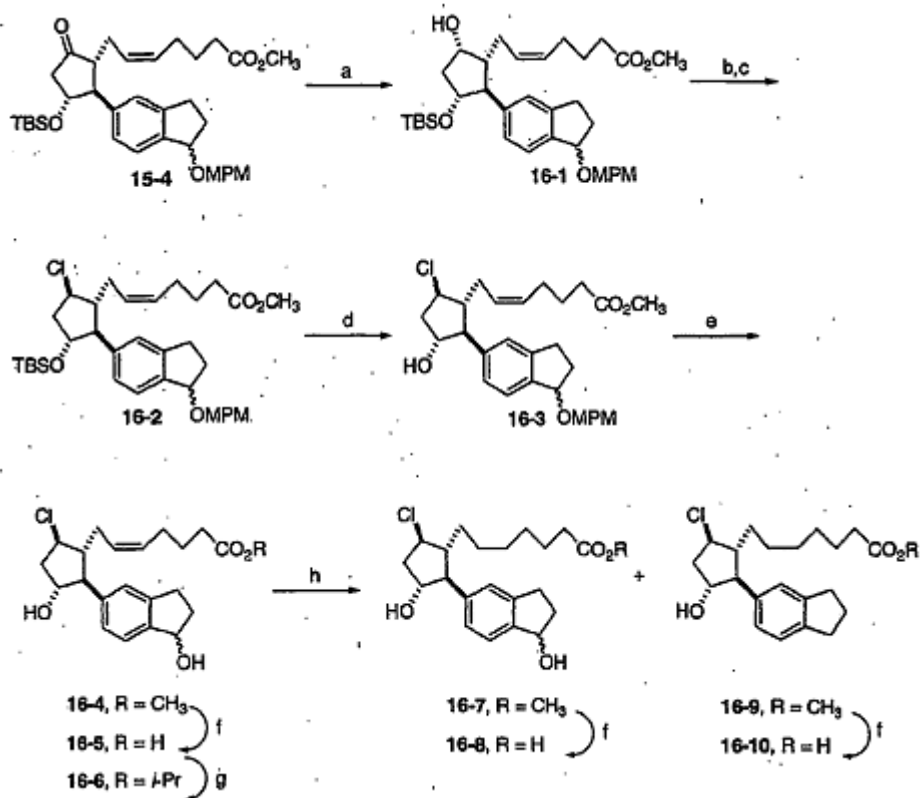
(a) L-selectrida; (b) MsCl, TEA; $(n\text{-Bu})_4\text{NCl}$; (c) HF piridina, 0 °C; (d) LiOH, H₂O; THF

Fig. 15



- 5 (a) NaBH₄; (b) MPMCl, NaH; (c) *t*-BuLi; (d) 2-tienilCuCNLi; (e) HOAc/H₂/THF; (f) DDQ; (g) esterasa de hígado de conejo; (h) H₂, Pd/C

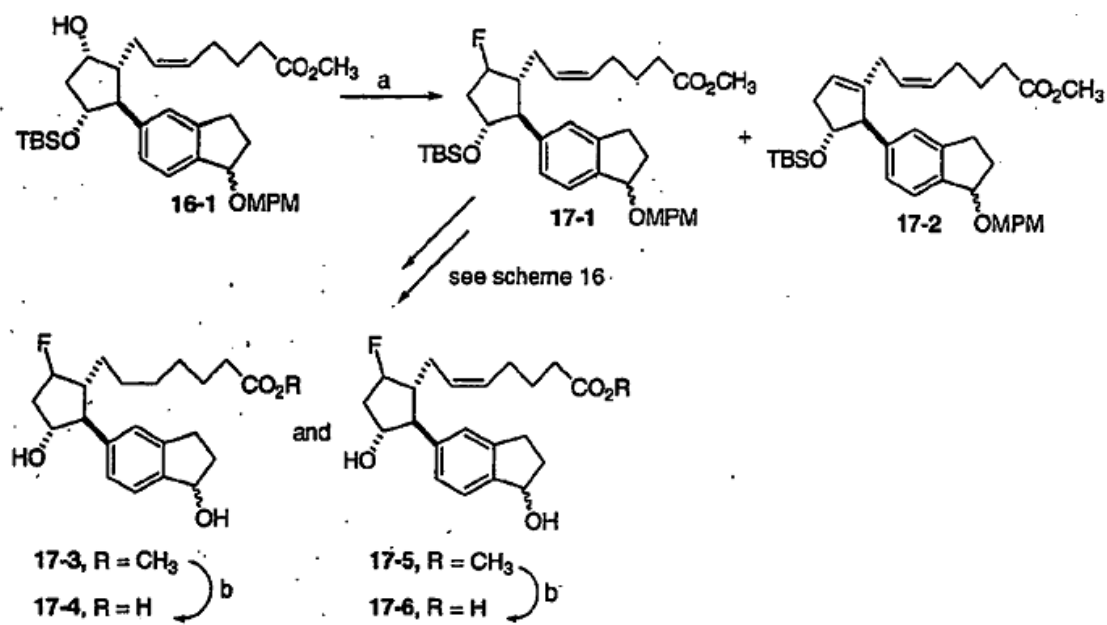
Fig. 16



5

(a) L-selectrida; H₂O₂; (b) MsCl, TEA; (c) TBAC 40 °C; (d) HOAc/H₂O/THF; (e) DDQ; (esterasa de hígado de conejo); (g) *i*-PrI, DBU; (h) H₂m Pd/C

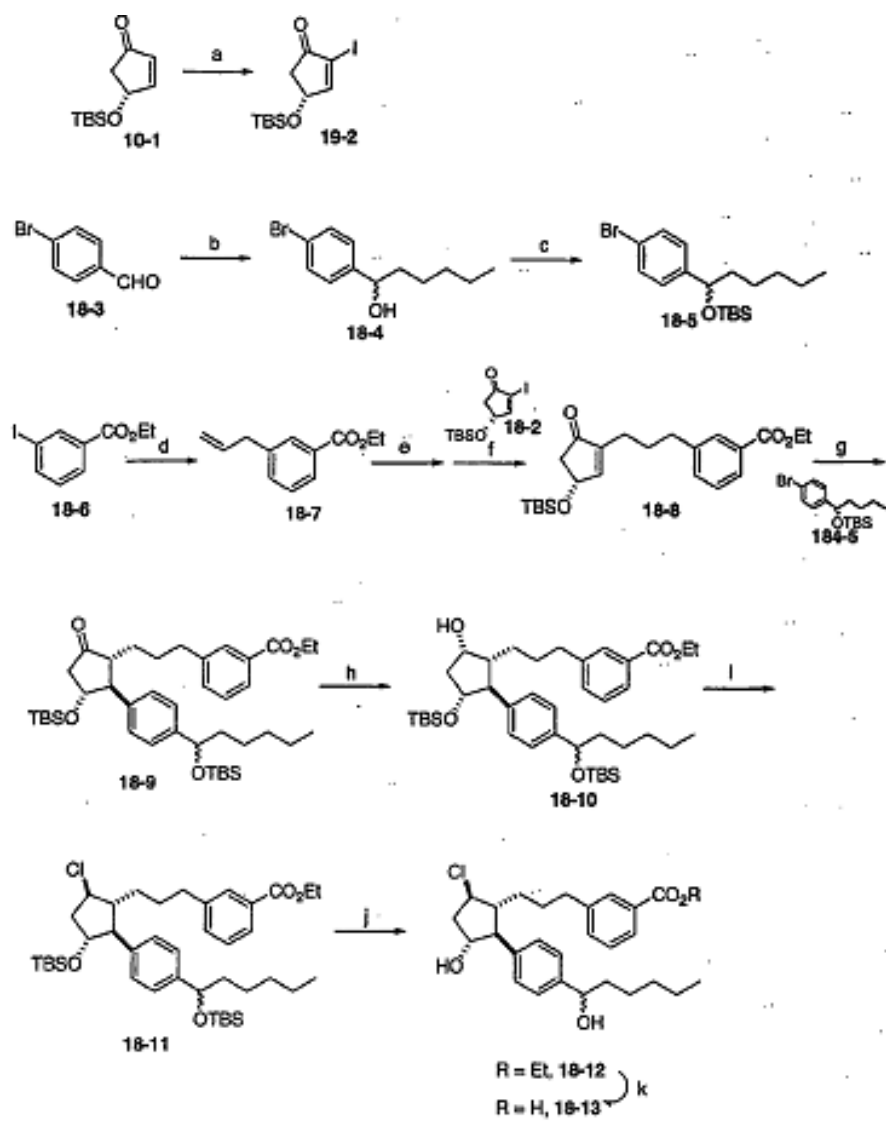
Fig. 17



5

(a) DAST; CH_2Cl_2 -78°C ; (b) 1 M LiOH, THF

Fig. 18

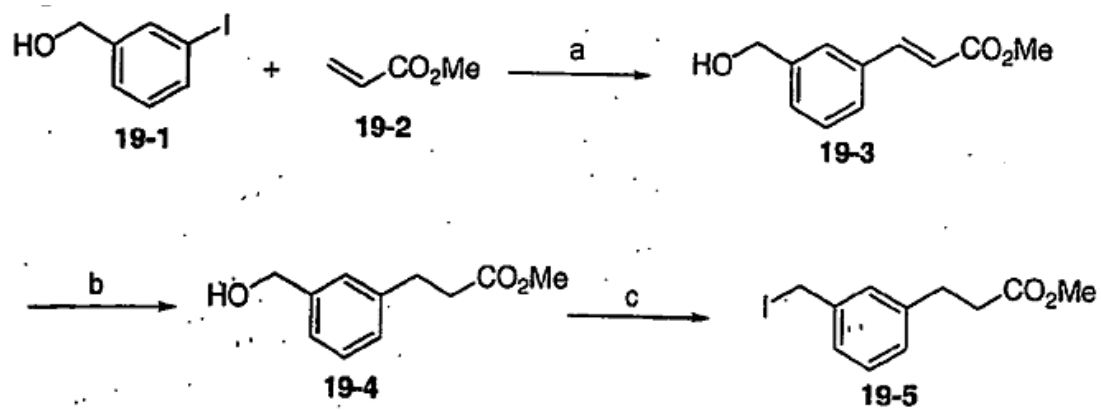


5

(a) I_2 , piridina, CH_2Cl_2 ; (b) n -pentilMgBr; (c) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 ; (d) i -PrMgCl; cat. CuCN, alilbromuro; (e) 9-BBN; (f) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_3PO_4 , DMF, (g) t -BuLi; 2-tienilCuCNLi; (h) L-selectrida; (i) MsCl, TEA; TBAC 40 °C; (j) HF-piridina 0 °C; (k) 1 M LiOH, THF

10

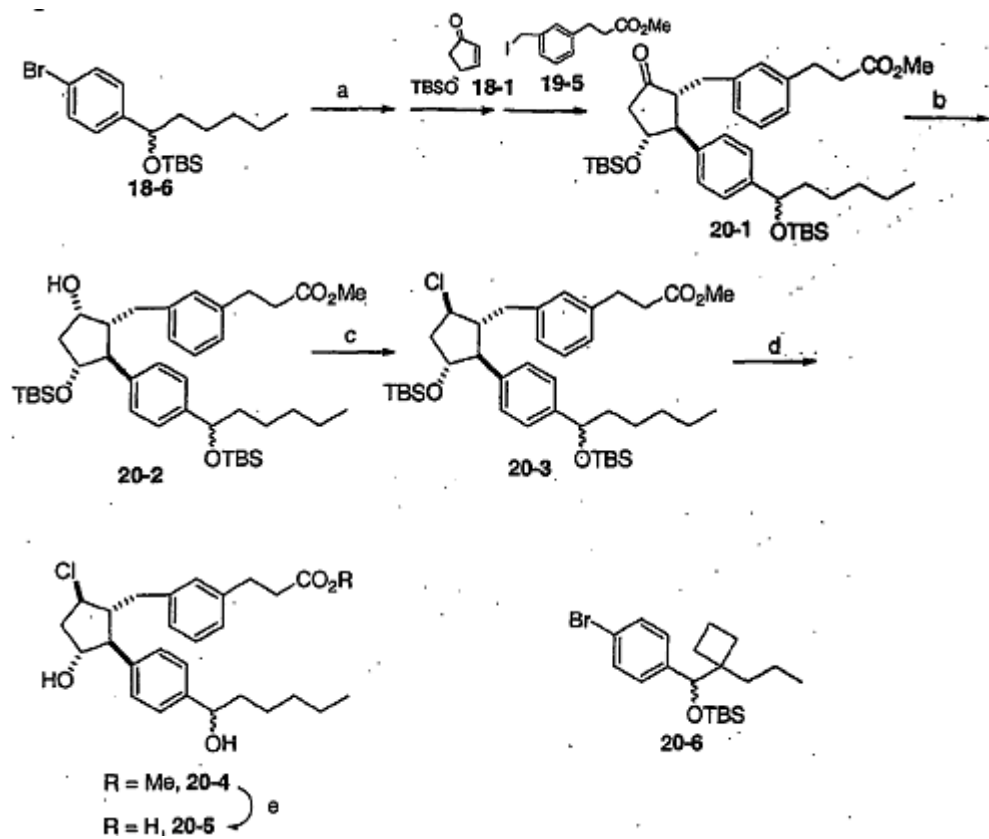
Fig. 19



5

(a) Pd(OAc)₂, Et₃N CH₃CN 100 °C; (b) H₂, (Ph₃P)₃RhCl, EtOH; (c) Ph₃P, I₂, imidazol, ClCH₂CH₂Cl

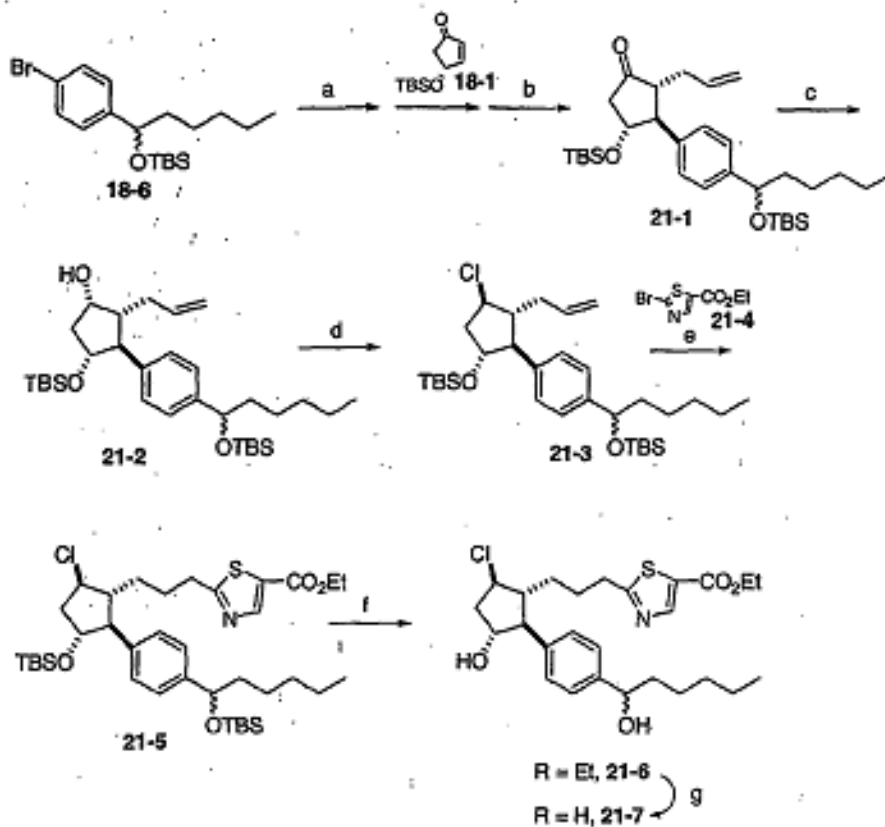
Fig. 20



5

(a) *t*-BuLi; Me₂Zn; (b) L-selectrida; (c) MsCl, TEA; TBAC 40 °C; (d) HF-piridina; (e) LiOH ac.

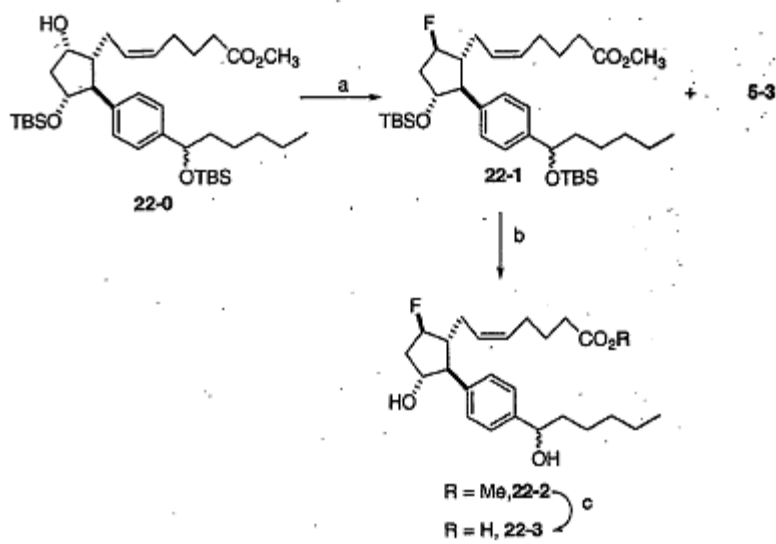
Fig. 21



5

(a) $t\text{-BuLi}$; Me_2Zn ; (b) alilbromuro, HMPA; (c) L-selectrida; (d) MsCl , TEA; TBAC 40 °C; (e) 9-BBN; $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_3PO_4 , DMF 50 °C; (f) HF piridina 0 °C; (g) LiOH ac., THF

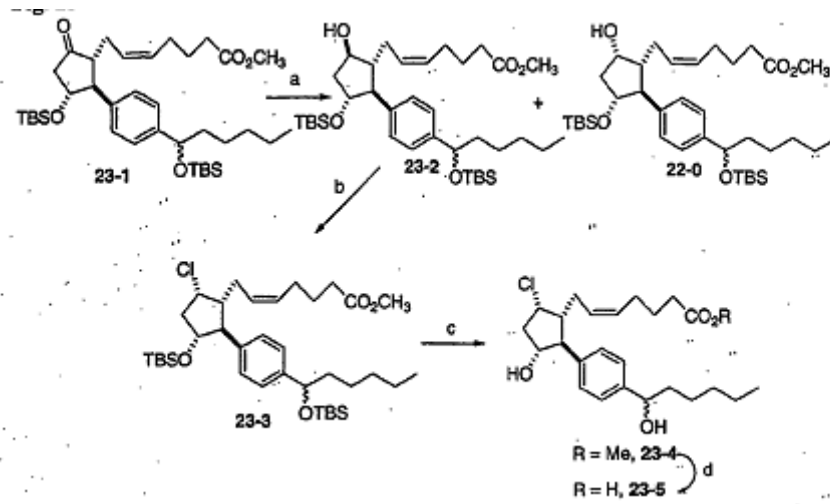
Fig. 22



5

(a) MsCl, TEA; NaCN, DMSO 80 °; (b) HF-piridina, 0 °C; (c) LiOH ac., THF

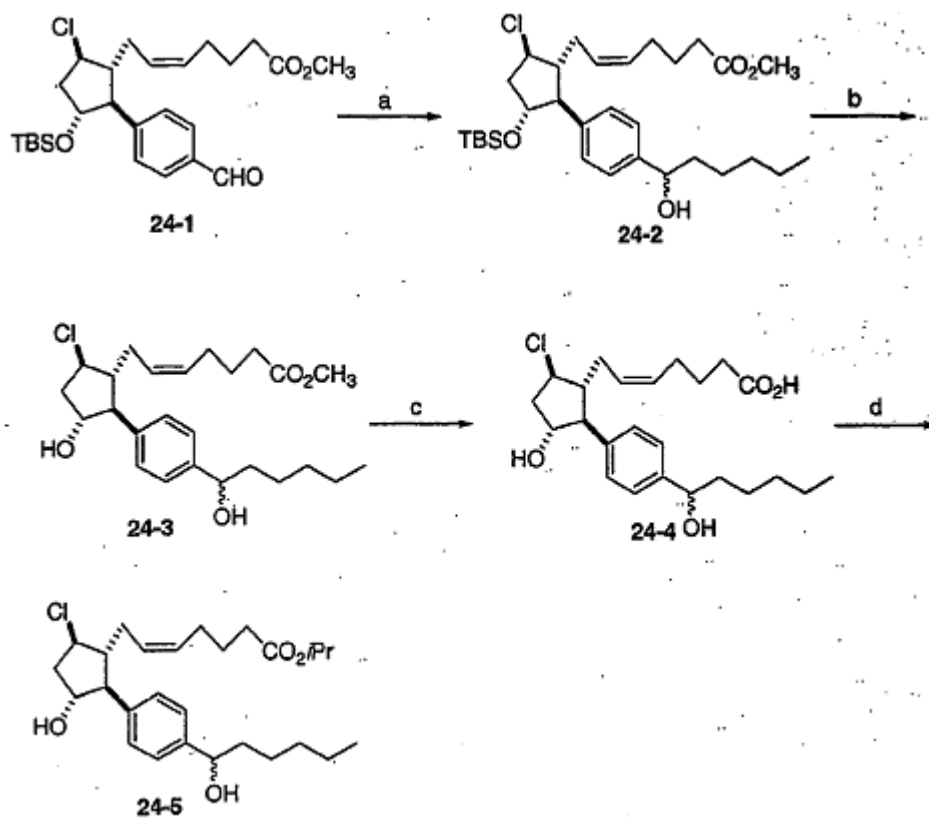
Fig. 23



5

(a) NaBH₄; (b) MsCl, TEA, TBAC 80 °C; (c) HF-piridina, 0 °C; (d) esterasa de hígado de conejo

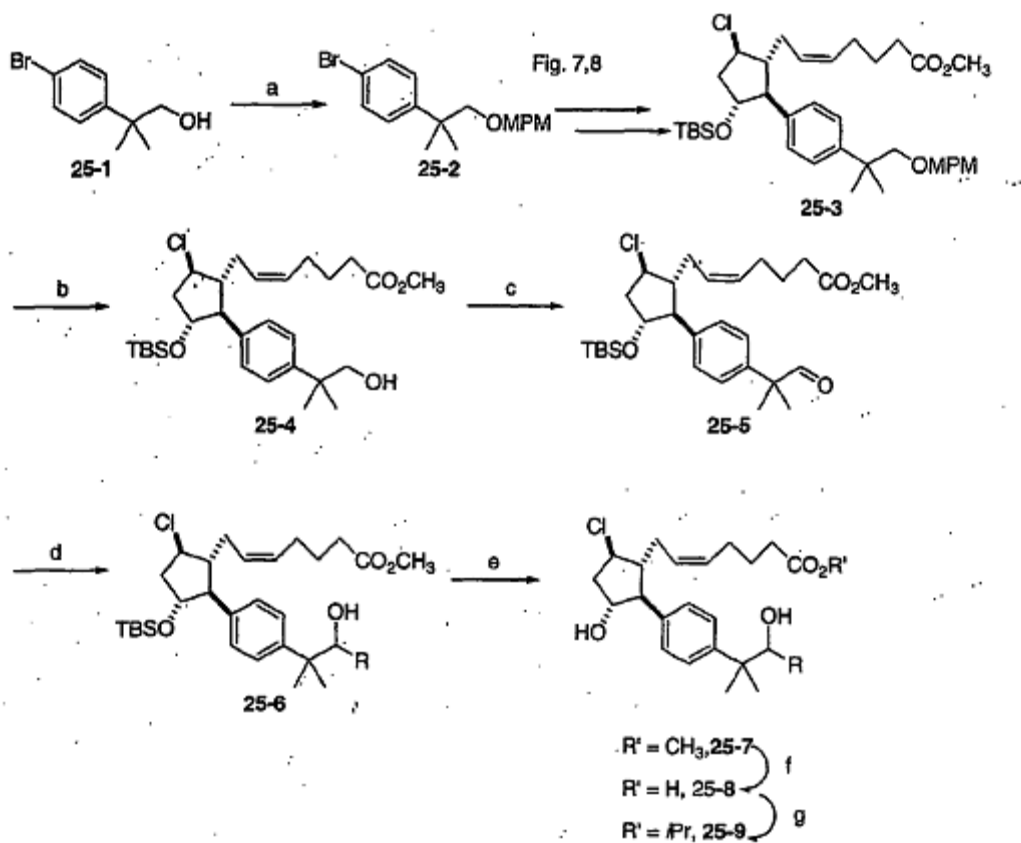
Fig. 24



5

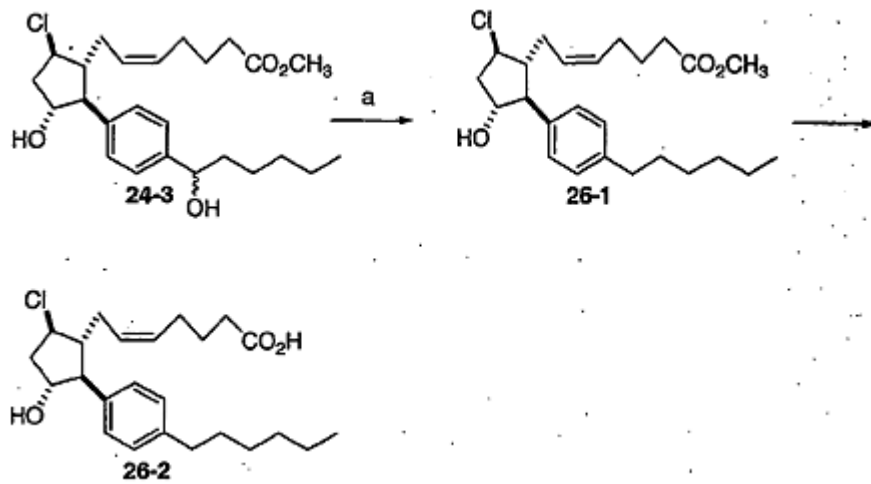
(a) *n*-pentilMgBr; (b) HF-piridina 0 °C; (c) 1 M LiPH, THF; (d) 2-iodopropano; DBU, acetona

Fig. 25



- 5 (a) cloruro de 4-metiloxibencilo, NaH; (b) DDQ; (c) TPAP, NMO; (d) RMgX; (e) HF-piridina 0 °C; (f) 1 M LiOH, THF; (g) 2.iiodopropano; DBU, acetona

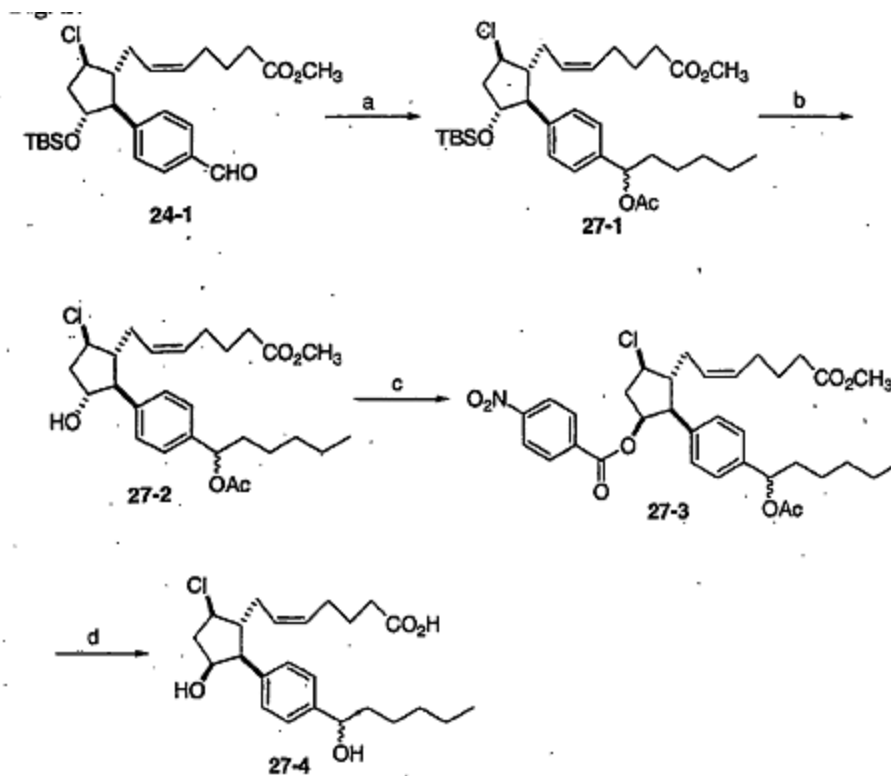
Fig. 26



5

(a) Et₃SiH, TFA, ClCH₂CH₂Cl; (b) LiOH ac., THF

Fig. 27



5

(a) *n*-pentilMgBr, EtOAc; (b) HF-piridina 0 °C; (c) Ph₃P, azodicarboxilato diisopropílico; ácido 4-nitrobenzoico, THF; (d) 1 M LiOH, THF