(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 399 314**

(51) Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)
C07D 207/26 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009** **E 09734653 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012** **EP 2291368**

(54) Título: **Gamma lactamas sustituidas como agentes terapeúticos**

(30) Prioridad:

24.04.2008 US 47501 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2013

(73) Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive, T2-7H
Irvine, CA 92612, US

(72) Inventor/es:

OLD, DAVID, W. y
DINH, DANNY, T.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 314 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

Gamma lactamas sustituidas como agentes terapeúticos

Descripción de la técnica relacionada

Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de un número de diversas afecciones hipertensoras oculares, tales como episodios hipertensores oculares de la trabeculectomía post-quirúrgica y post-láser, glaucoma y como accesorios prequirúrgicos.

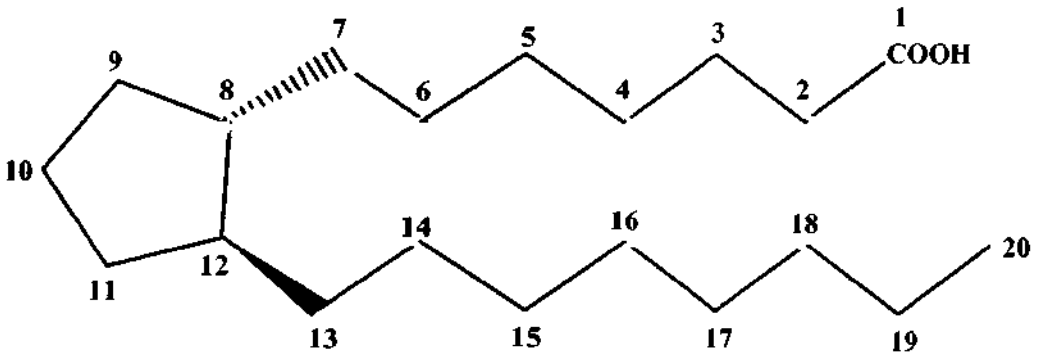
El glaucoma es una enfermedad del ojo que se caracteriza por una presión intraocular aumentada. En función de su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o agudo o por cierre angular crónico. El glaucoma secundario resulta de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata ampliada.

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

El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente, al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede evitar un escape acuoso causando una sinequia posterior completa en iris abombado y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas ampliadas, oclusión de la vena retiniana central, traumatismo ocular, intervenciones quirúrgicas y hemorragia intraocular.

Tomando en consideración todos los tipos de forma conjunta, el glaucoma se produce en aproximadamente un 2% de todas las personas de edad superior a 40 y puede ser asintomático durante años antes de progresar a una rápida pérdida de visión. En los casos en los que la cirugía no está indicada, los antagonistas tópicos del adrenoreceptor β han sido tradicionalmente los fármacos de elección para tratar el glaucoma.

Determinados eicosanoides y sus derivados están disponibles actualmente en el mercado para su uso en la gestión de glaucomas. Los eicosanoides y derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes, tales como las prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:



Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y de los sustituyentes que llevan en el anillo alicíclico de la estructura principal del ácido prostanoico. La clasificación adicional se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por los subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaglandina E_2 (PGE_2)] y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicada por α o β [por ejemplo prostaglandina $F_2\alpha$ ($PGF_{2\beta}$)].

Se cree que los agonistas selectivos de la prostaglandina EP_2 tienen diversos usos médicos. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de América 6.437.146 enseña el uso de agonistas selectivos de la prostaglandina EP_2 "para tratar o prevenir la inflamación y el dolor en las articulaciones y en los músculos (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), afección inflamatoria de la piel (por ejemplo, quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, etc.), afección inflamatoria del ojo (por ejemplo, conjuntivitis, etc.), trastorno pulmonar en el que está implicada la inflamación (por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad del criador de palomas, pulmón de granjero, etc.), afección del tracto gastrointestinal asociada con la inflamación (por

ejemplo, ulcera aftosa, enfermedad de Chrohn, gastritis atrófica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y tumefacción después de cirugía o lesión, pirexia, dolor y otras afecciones asociadas con la inflamación, enfermedad alérgica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes de tipo I, complicación diabética (microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, etc.), síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia grave, uveítis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer, insuficiencia renal (nefritis, síndrome nefrítico, etc.), insuficiencia hepática (hepatitis, cirrosis, etc.), insuficiencia gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria del intestino, etc.), shock, enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anómalo tal como osteoporosis (especialmente, osteoporosis postmenopáusica, hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de tumores malignos con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia en cáncer, calculosis, litiasis (en especial, urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis mesangial proliferativa, edema (por ejemplo, edema cardiaco, edema cerebral, etc.), hipertensión tal como la hipertensión maligna o similar, síndrome premenstrual, cálculo urinario, oliguria tal como la causada por un fallo agudo o crónico, hiperfosfaturia o similares".

La patente de los Estados Unidos de América 6.710.072 enseña el uso de agonistas de EP2 para el tratamiento o la prevención de "osteoporosis, estreñimiento, trastornos renales, disfunción sexual, alopecia, diabetes, cáncer y en trastornos de regulación inmunitaria de diversas enfermedades patofisiológicas que incluyen infarto agudo de miocardio, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiaca isquémica, fallo cardiaco congestivo y angina de pecho".

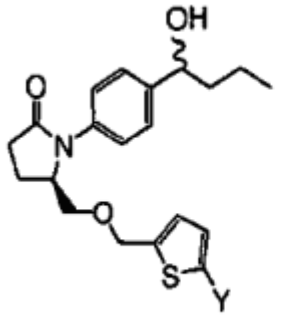
Compendio de la invención

En la presente memoria se desvelan compuestos útiles para tratar glaucoma, enfermedad inflamatoria del intestino, la estimulación del crecimiento del pelo y la estimulación de la conversión del vello a pelo terminal. Los propios compuestos se desvelan a continuación.

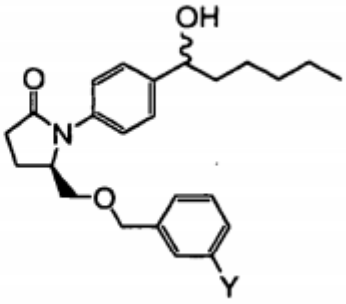
Descripción de la invención

El documento de patente WO 2006/098918 A2, el documento de patente US 2007/0203222 A1 y el documento de patente WO 2007/109578 A2 describen el uso de diversas N-fenil-μ-lactamas como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino, glaucoma o hipertensión ocular.

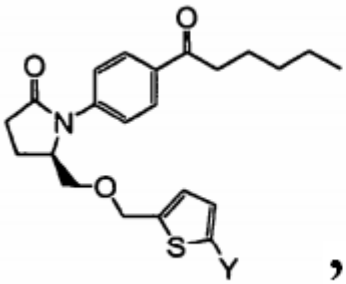
Una realización es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las siguientes fórmulas:



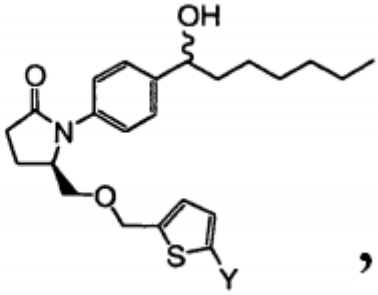
,



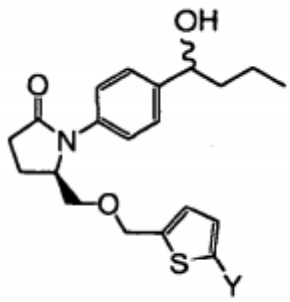
,



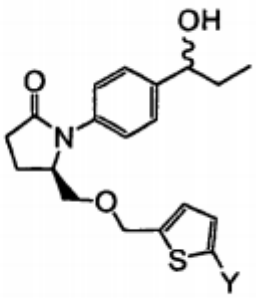
,



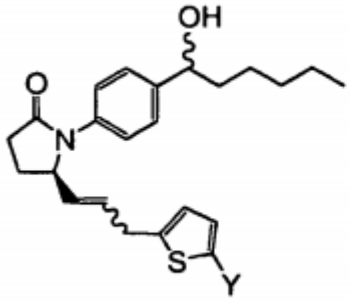
,



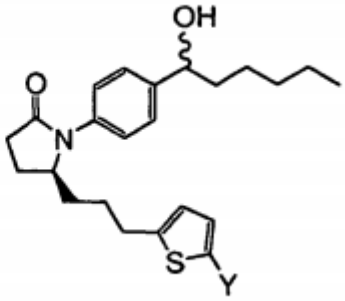
,



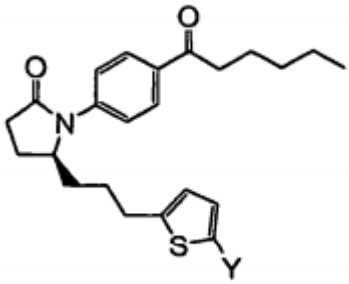
,



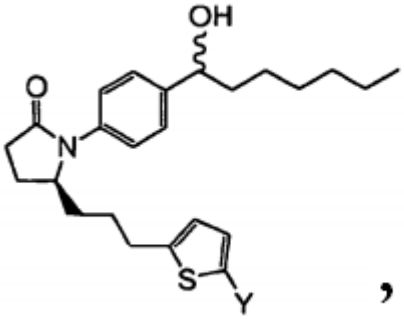
,



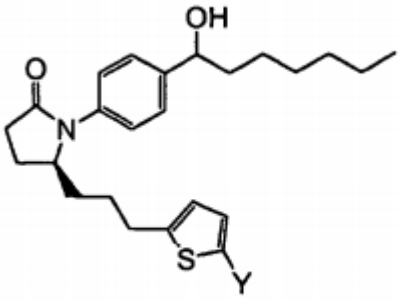
,



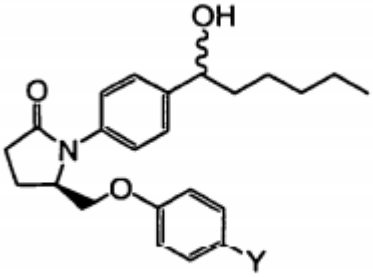
,

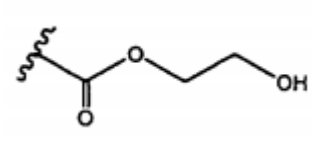
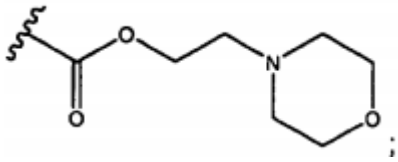


,



, o



Y es  o  ;

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otras realizaciones, se usa uno cualquiera de dichos compuestos, sales de los mismos y/o profármacos de los mismos para tratar y/o prevenir el glaucoma y/o la hipertensión ocular en un mamífero.

En otras realizaciones, se usa uno cualquiera de dichos compuestos y/o sales de los mismos y/o profármacos de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del glaucoma y/o de la hipertensión ocular en un mamífero.

En otras realizaciones, se usa uno cualquiera de dichos compuestos y/o sales de los mismos y/o profármacos de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la calvicie en un mamífero.

Otra realización es una composición que comprende uno cualquiera de dichos compuestos y/o sales de los mismos y/o profármacos de los mismos, en la que dicha composición es oftálmicamente aceptable.

También se contempla el uso de uno cualquiera de dichos compuestos en el tratamiento y/o la prevención y/o en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de cualquier enfermedad y/o afección mencionada en la presente memoria en relación con la actividad de la prostaglandina EP2.

Los compuestos desvelados en la presente memoria son útiles para la prevención o el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular en mamíferos o para la preparación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular. También son útiles para el tratamiento de las enfermedades desveladas en la técnica como susceptibles de tratamiento con el agonista de la prostaglandina EP_2, tales como los que se han enumerado anteriormente.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que retiene la actividad del compuesto precursor y que no imparte ningún efecto perjudicial o adverso sobre el sujeto al que se le administra y en el contexto en el que se administra en comparación con el compuesto precursor. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que se puede formar in vivo como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco, que se convierte en un ácido o en una sal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden tener su origen en bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono o polivalente. Son de interés particular los iones inorgánicos, litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas se pueden preparar con aminas, en particular las sales de amonio tales como mono-, di- y trialquil aminas o etanolaminas. Las sales también se pueden formar con moléculas de cafeína, trometamina y similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina.

Un "profármaco" es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de su administración y el término se debería interpretar tan ampliamente en la presente memoria como se entiende por lo general en la técnica. Aunque no se pretende limitar el alcance de la presente invención, la conversión se puede producir por hidrólisis de un grupo éster o de algún otro grupo biológicamente lábil. Por lo general, pero no necesariamente, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto terapéuticamente activo en el que se convierte. Los profármacos del éster de los compuestos que se han desvelado en la presente memoria se contemplan de forma específica. Un éster puede tener su origen en un ácido carboxílico de C1 (es decir el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural) o un éster puede tener su origen en un grupo funcional del ácido carboxílico en otra parte de la molécula, tal como en un anillo de fenilo. Aunque no se pretende ser limitante, un éster puede ser un éster de alquilo, un éster de arilo o un éster de heteroarilo. El término alquilo tiene el significado que entiende por lo general alguien experto en la materia y se refiere a restos de alquilo lineal, ramificado o cíclico. Los ésteres de alquilo C_{1-6} son particularmente útiles, en los que la parte alquilo del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y las combinaciones de los mismos que tienen de 1-6 átomos de carbono, etc.

Un metabolito se define ampliamente como un compuesto que se forma in vivo a partir del compuesto que se ha desvelado.

Los expertos en la materia entenderán fácilmente que para la administración o para la preparación de medicamentos, los compuestos desvelados en la presente memoria se pueden mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables que en sí mismos son bien conocidos en la técnica. De forma específica, un fármaco que se va a administrar por vía sistémica, se puede preparar en forma de un polvo, píldora, comprimido o similar o

en forma de una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para su administración o inhalación oral o parenteral.

Para las formas o medicamentos de dosificación sólida, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, pero no se limitan a, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, los polialquilen glicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólida pueden no tener recubrimiento o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar su desintegración y su absorción en el tracto gastrointestinal y para proporcionar de este modo una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estos también se pueden recubrir mediante la técnica descrita en las Patentes de los Estados Unidos de América Nº 4.256.108; Nº 4.166.452; y Nº 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de la liberación. Las formas de dosificación líquida farmacéuticamente administrables pueden comprender, por ejemplo, una solución o una suspensión de uno más de los compuestos y de los adyuvantes farmacéuticos opcionales actualmente útiles en un vehículo, tal como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de este modo una disolución o una suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se va a administrar también puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulgentes, agentes para tamponar el pH y similares. Los ejemplos típicos de dichos agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Se conocen, o serán evidentes para los expertos en esta materia procedimientos reales de preparación de dichas formas de dosificación; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edición, 1980. La composición de la formulación que se va a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útiles en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración parenteral se caracteriza por lo general por la inyección, por vía subcutánea, por vía intramuscular o por vía intravenosa. Se pueden preparar inyectables en las formas convencionales, en forma de soluciones líquidas o como suspensiones, formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en líquido antes de la inyección o en forma de emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables que se van a administrar también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulgentes, agentes para tamponar el pH y similares.

La cantidad del compuesto o de los compuestos actualmente útiles administrados depende, por supuesto, del efecto o de los efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico que se está tratando, de la gravedad y de la naturaleza de la afección del mamífero, de la forma de administración, de la potencia y de la farmacodinámica del compuesto o de los compuestos usados en particular y del criterio del médico que prescribe. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto o de los compuestos actualmente útiles está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Un líquido que es oftálmicamente aceptable se formula de tal modo que se pueda administrar por vía tópica al ojo. La comodidad se debería maximizar tanto como fuera posible, aunque algunas veces las consideraciones de formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) pueden necesitar una comodidad menor que la óptima. En el caso en el que la comodidad no se pueda maximizar, el líquido se debería formular de tal modo que el paciente pueda tolerar el líquido para su uso oftálmico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable se debería envasar para un uso único o contener un conservante para evitar la contaminación a lo largo de múltiples usos.

Para la aplicación oftálmica, a menudo se preparan soluciones o medicamentos usando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftálmicas se deberían mantener preferentemente a un pH cómodo con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. De forma análoga, se pueden usar diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Se pueden añadir ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, pero no se limitan a sales, en particular cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol y glicerina o cualquier otro ajustador de la tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH con la condición de que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

De una forma similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, pero

no se limita a, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes de excipiente que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas son los agentes quelantes. Un agente quelante útil es el edetato disódico, aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en lugar o en combinación con este.

Los ingredientes se usan habitualmente en las siguientes cantidades:

Ingrediente	**Cantidad (% p/v)**
principio activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
ajustador de la tonicidad	1-10
tampón	0,01-10
ajustador del pH	pH 4,5-7,5 c.s.
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo	según sea necesario
agua purificada	según sea necesario para completar un 100%

Aplicaciones para Estimular el Crecimiento del Pelo

En una realización, los compuestos desvelados en la presente memoria pueden ser útiles en el tratamiento de la calvicie y/o de la pérdida de pelo. La alopecia (calvicie) es una deficiencia del cabello normal o anormal y es principalmente un problema cosmético en los seres humanos. Es una deficiencia del pelo terminal, el diámetro general, el color del pelo que se observa fácilmente. Sin embargo, en la persona así llamada calva, aunque hay una ausencia notable de pelo terminal, la piel contiene pelo velloso, que es un pelo fino incoloro que puede necesitar un examen microscópico para determinar su presencia. Este pelo velloso es un precursor del pelo terminal.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar para estimular desde la conversión del pelo velloso hasta el crecimiento del pelo terminal, así como para aumentar la tasa de crecimiento del pelo terminal. La utilidad de los compuestos descritos en la presente memoria para la estimulación del crecimiento del pelo se descubrió como sigue a continuación.

En el curso del tratamiento de pacientes que tienen glaucoma, el tratamiento puede ser apropiado solamente en un ojo. En el curso de la práctica diaria, se descubrió que un paciente que había sido tratado con bimatoprost, un análogo de la prostaglandina, desarrolló pestañas que eran más largas, más espesas y más completas en el ojo tratado que en el ojo no tratado. En el examen, se encontró que la diferencia era muy sorprendente. Las pestañas eran más largas y tenían una apariencia más completa, más densa en el ojo tratado. La apariencia de las pestañas en los párpados de los ojos tratados habría parecido bastante atractiva si representara un fenómeno bilateral. Como resultado de su naturaleza asimétrica, las largas pestañas de un lado se podrían interpretar como preocupantes desde un punto de vista cosmético. Se llevó a cabo un examen sistemático como resultado del fenómeno asimétrico. Pronto se hizo evidente que este aspecto alterado no era un hallazgo aislado. La comparación de los párpados de los pacientes que estaban recibiendo bimatoprost solamente en un ojo reveló cambios sutiles en las pestañas y en los pelos adyacentes del lado tratado con bimatoprost en varios pacientes. Se pudieron identificar diferencias definidas en grados variables en las pestañas y en los pelos adyacentes de todos los pacientes que estaban tomando el fármaco de forma unilateral durante más de 6 meses.

Los cambios en las pestañas fueron evidentes en la inspección total en varios pacientes una vez que la atención se centró en el tema. En las personas con el pelo y las pestañas de color claro, las diferencias solamente se observaron con facilidad con la ayuda de las competencias de gran aumento y de iluminación del biomicroscopio de lámpara de hendidura. En el curso del examen de seguimiento del glaucoma, la atención por lo general se centra inmediatamente en el propio ojo. Como resultado del aumento de alta potencia necesario, sólo se ve un ojo cada vez y el ojo se ve con una potencia lo suficientemente alta para que las pestañas no estén en el foco. Con estas potencias elevadas, no es probable que se note ninguna asimetría de las pestañas entre los dos ojos excepto por comparación sistemática cuidadosa de las pestañas y de los pelos adyacentes de los párpados de los dos ojos.

Los parámetros observados que llevan a la conclusión de que se produce crecimiento de pelo más robusto en el área de tratamiento después de la administración del análogo de prostaglandina fueron múltiples. Estos incluían una mayor longitud de las pestañas, mayor número de pestañas a lo largo de la línea normal de la pestaña, mayor espesor y brillo de las pestañas, mayor pelo auxiliar terminal de tipo pestaña en áreas de transición adyacentes a las áreas del crecimiento normal de las pestañas, más pelos auxiliares terminales de tipo pestaña en el área cantal

medial y lateral, mayor pigmentación de las pestañas, mayor número, mayor longitud, así como más brillo y espesor del pelo fino en la piel del párpado adyacente y, finalmente, mayor angulación perpendicular de las pestañas y de los pelos terminales de tipo pestaña. La conclusión de que el crecimiento del pelo es estimulado por los análogos de prostaglandina tales como bimatoprost se apoya de este modo no solo en la evidencia de una diferencia en un solo parámetro, sino que se basa en múltiples parámetros de apariencia del pelo en áreas tratadas frente a áreas de control en muchos sujetos.

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

En una realización, el compuesto se mezcla con un vehículo o con un medio de soporte dermatológicamente compatible. El vehículo, que se puede usar para preparar composiciones como se describe en la presente memoria, puede comprender, por ejemplo, soluciones acuosas tales como por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas, soluciones oleosas o pomadas. Además, el vehículo puede contener conservantes dermatológicamente compatibles tales como por ejemplo, cloruro de benzalconio, tensioactivos como por ejemplo, polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metil celulosa, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona y ácido hialurónico; estos se pueden usar para aumentar la viscosidad. Además, también es posible el uso de insertos de fármacos solubles o insolubles cuando se va a administrar el fármaco.

En una realización, las composiciones dermatológicas se pueden formular como tratamiento tópico para la estimulación del crecimiento del pelo que comprende una cantidad estimulante eficaz del crecimiento del pelo de uno o más compuestos como se ha definido anteriormente y un medio de soporte dermatológicamente compatible. Alguien con experiencia habitual en la materia puede determinar las cantidades eficaces de los compuestos activos, pero variarán dependiendo del compuesto usado, la frecuencia de aplicación y el resultado deseado. El compuesto variará por lo general de aproximadamente 0,0000001 a aproximadamente 50% en peso de la composición dermatológica total. Preferentemente, el compuesto variará de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50% en peso de la composición dermatológica total, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% en peso de la composición.

En una realización, la aplicación de los presentes compuestos para la estimulación del crecimiento del pelo encuentra aplicaciones en especies de mamíferos, que incluyen tanto a los seres humanos como a los animales. En los seres humanos, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden aplicar por ejemplo, en el cuero cabelludo, barba facial, cabeza, área púbica, labio superior, cejas y párpados. En los animales criados por sus pieles, por ejemplo, visón, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden aplicar sobre toda la superficie del cuerpo para mejorar toda la superficie de piel con fines comerciales. El procedimiento también se puede usar en animales con fines cosméticos, por ejemplo, aplicado a la piel de perros y de gatos que tienen zonas con calvas debido a la sarna o a otras enfermedades que causan un grado de alopecia.

Las composiciones farmacéuticas contempladas para la estimulación del crecimiento del pelo incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para la acción tópica y local. El término "tópico" como se usa en la presente memoria se refiere al uso de un compuesto, como se describe en la presente memoria, incorporado en un medio de soporte farmacéuticamente adecuado y aplicado en el lugar de adelgazamiento del pelo o de calvicie para ejercer una acción local. Por consiguiente, dichas composiciones tópicas incluyen aquellas formas farmacéuticas en las que el compuesto se aplica de forma externa por contacto directo con la piel a tratar. Las formas farmacéuticas convencionales para este fin incluyen pomadas, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, gelatinas, pulverizaciones, aerosoles y similares, y se pueden aplicar en parches o apósitos impregnados dependiendo de la parte del cuerpo a tratar. El término "pomada" abarca formulaciones (que incluyen cremas) que tienen bases de tipo oleaginosa, soluble en agua y emulsión, por ejemplo, vaselina, lanolina, polietilen glicoles, así como las mezclas de estas.

Típicamente, los compuestos se pueden aplicar de forma repetida durante un periodo de tiempo prolongado, por vía tópica en la parte del cuerpo a tratar, por ejemplo, los párpados, cejas, piel o cuero cabelludo. El régimen de dosificación preferente implicará por lo general una administración regular, tal como diariamente, durante un periodo de tratamiento de al menos un mes, más preferentemente al menos tres meses y más preferentemente al menos seis meses.

Para uso tópico en los párpados o en las cejas, los compuestos activos se pueden formular en soluciones acuosas, cremas, pomadas o aceites que presentan osmolaridad fisiológicamente aceptable mediante la adición de tampones y de sales farmacéuticamente aceptables. Dichas formulaciones, dependiendo del dosificador, pueden contener o no conservantes tales como cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorobutanol, ácidos parahidroxibenzoicos y sales fenilmercúricas tales como nitrato, cloruro, acetato y borato o antioxidantes, así como aditivos tales como EDTA, sorbitol, ácido bórico, y similares, como aditivos. Además, las soluciones particularmente acuosas pueden contener agentes para aumentar la viscosidad tales como polisacáridos, por ejemplo, metilcelulosa, mucopolisacáridos, por

ejemplo, ácido hialurónico y sulfato de condroitina, o polialcohol, por ejemplo, alcohol polivinílico. También se pueden usar diversos geles y matrices de liberación lenta así como insertos oculares solubles e insolubles, por ejemplo, a base de sustancias que forman geles *in situ*. Dependiendo de la formación real y del compuesto a usar, se pueden usar diversas cantidades del fármaco y diferentes regímenes de dosificación. Típicamente, la cantidad diaria de un compuesto para el tratamiento del párpado puede ser de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg por párpado.

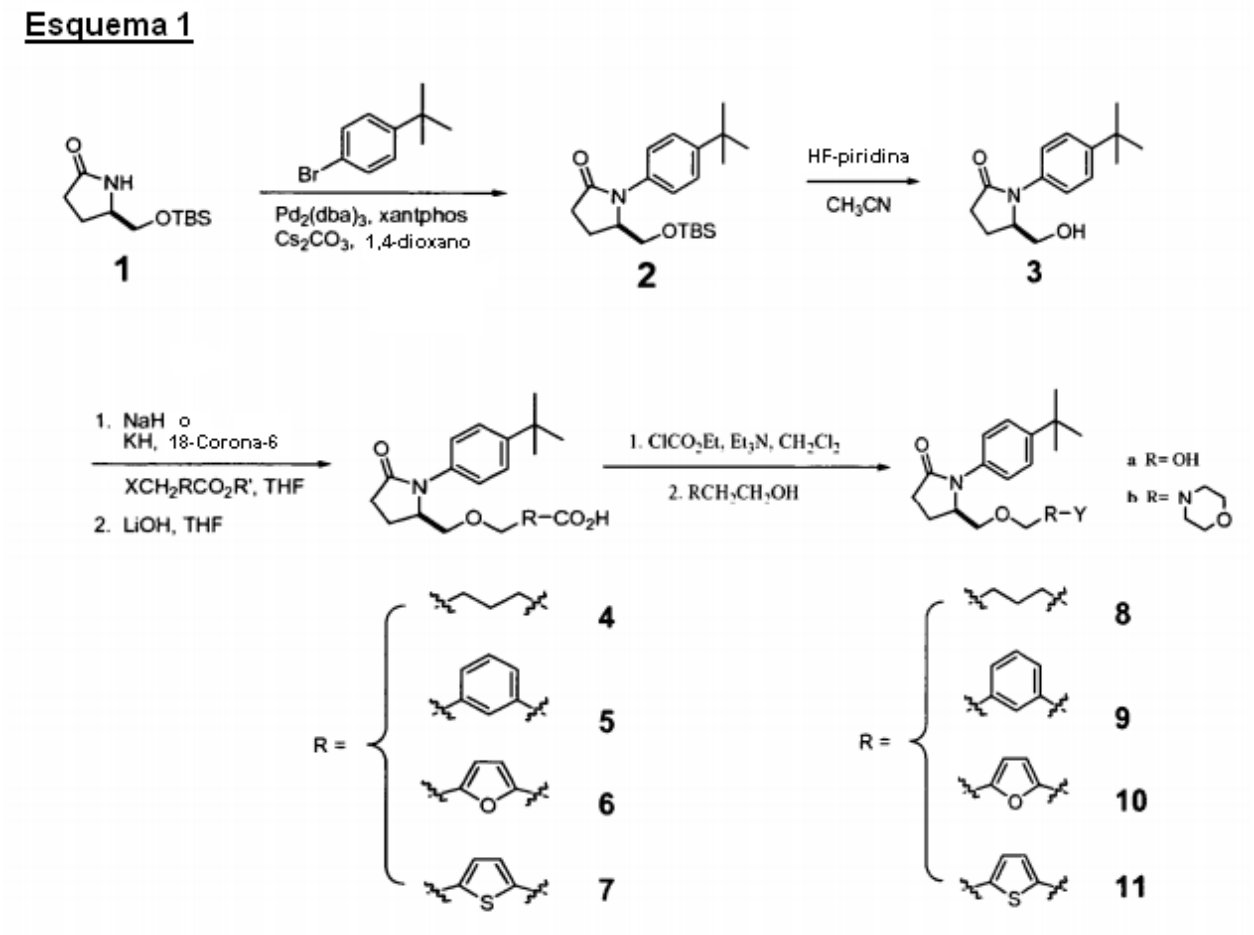
Para uso tópico en la piel y en el cuero cabelludo, el compuesto se puede formular de forma ventajosa usando pomadas, cremas, linimentos o parches como un medio de soporte para el principio activo. Además, estas formulaciones pueden o no contener conservantes, dependiendo del dosificador y de la naturaleza del uso. Dichos conservantes incluyen los que se han mencionado anteriormente, y ácido metil-, propil-, o butil-parahidroxibenzoico, betaína, clorhexidina, cloruro de benzalconio y similares. También se pueden usar diversas matrices para la administración de liberación lenta. Típicamente, la dosis a aplicar en el cuero cabelludo está en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg al día, más preferentemente de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 10 mg al día y más preferentemente de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1 mg al día dependiendo del compuesto de la formulación. Para conseguir la cantidad de medicación diaria dependiendo de la formulación, el compuesto se puede administrar una o varias veces al día con o sin antioxidantes.

Para uso tópico, se usan cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto que se ha desvelado en la presente memoria. Las formulaciones tópicas por lo general se pueden componer de un medio de soporte, codisolvente, emulgente, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente farmacéutico.

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la materia.

Los compuestos que se han desvelado en la presente memoria son útiles en combinación con otros fármacos útiles para el tratamiento del glaucoma o de otras afecciones.

Ejemplos



Ejemplo 1

Etapa 1. Arilación de **1** para dar **2**

Se añadió una solución de la amida **1** (3,30 g, 14,4 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) a una mezcla de 4,5-bis(trifenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos, 600 mg, 1,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (317 mg, 0,35 mmol) y Cs_2CO_3 (6,46 g, 19,8 mmol). Se añadió 1-bromo-4-*terc*-butilbenceno (2,40 ml, 13,8 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 19 h, después se enfrió a ta. La mezcla de reacción después se filtró a través de celite, se lavó con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10% → 20%/Hexano, gradiente) dio 3,53 g (71%) del producto deseado **2**.

Etapa 2. Desprotección de **2** para dar **3**

Se añadió HF-piridina (5 ml) a una solución del éter de sililo **2** (3,53 g, 9,76 mmol) en MeCN (20 ml) en una botella de plástico. La reacción se agitó a ta durante 5 h, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (250 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (150 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir 2,14 g (89%) del producto deseado **3**.

Etapa 3. Alquilación de **3** para dar el éster de **4**

Se añadió hidruro sódico (11 mg, 0,46 mmol) a una solución del alcohol **3** (100 mg, 0,40 mmol) en THF (3 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a 0 ºC, se añadió 5-bromovalerato de metilo (67 μl, 0,47 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 3 h, el análisis por tlc mostró que permanecía la mayor parte del alcohol de partida y se añadió otra porción de bromuro (67 μl, 0,47 mmol). Después de un tiempo de reacción total de 22 h, la reacción se inactivó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 40%/Hexano → EtOAc, gradiente) dio 19 mg (13%) del éster deseado.

Etapa 4. Saponificación para dar **4**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,5 ml) a una solución del éster de la etapa 3 anterior (12,3 mg, 0,034 mmol) en THF (0,7 ml). Después de 2,5 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 0,25 M (5 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 10,2 mg (86%) del compuesto **4**.

Etapa 5. Compuestos **8a y 8b**

Se añaden secuencialmente trietilamina y cloroformiato de etilo a una solución del compuesto **4** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y etilenglicol. Después de agitación durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se reparte entre H_2O y CH_2Cl_2. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x). La fase orgánica combinada se lava con HCl 1 N, después se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_3OH al 10% / CH_2Cl_2) da el compuesto **8a.**

Se añaden secuencialmente trietilamina y cloroformiato de etilo a una solución del compuesto **4** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y 4-(2-hidroxietil)-morfina. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se reparte entre H_2O y CH_2Cl_2. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x). La fase orgánica combinada se lava con HCl 1 N, después se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_3OH al 10% / CH_2Cl_2) da el compuesto **8b.**

Ejemplo 2

Etapa 1. Alquilación de **3** para dar el éster de **5**

Se añadieron secuencialmente hidruro de potasio (23,4 mg, 0,58 mmol) y 18-corona-6 (167 mg, 0,63 mmol) a una solución del alcohol **3** (130 mg, 0,53 mmol) en THF (3 ml) a 0 ºC. Después de 1 h a 0 ºC, se añadió mediante una cánula una solución de 3-(clorometil)benzoato de metilo (preparada a partir del cloruro de ácido, la piridina y el metanol correspondientes: véase *J. Org. Chem.* **1988,** *53,* 2548-2552; 116 mg, 0,63 mmol) en THF (1,5 ml) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 22,5 h, la reacción se inactivó con HCl 0,1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x15 ml). Los extractos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml) y salmuera (15 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30% → 50% /Hexano, gradiente) dio 66 mg (32%) del éster deseado.

Etapa 2. Saponificación para dar **5**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,4 ml) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (33,5 mg, 0,085

mmol) en THF (0,75 ml). Después de 3,5 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 0,25 M (5 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 2%/CH_2Cl_2), seguido de cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 10%/CH_2Cl_2) dio 6,6 mg (20%) del compuesto **5**.

Etapa 3. Compuestos **9a** y **9b**

Los compuestos **9a** y **9b** se preparan a partir del compuesto **5** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 3

Etapa 1. Alquilación de **3** para dar el éster de **6**

Se añadieron secuencialmente hidruro de potasio (27 mg, 0,67 mmol) y 18-corona-6 (193 mg, 0,73 mmol) a una solución del alcohol **3** (150 mg, 0,61 mmol) en THF (4 ml) a 0ºC. Después de 1 h a 0 ºC, se añadió mediante una cánula una solución de 5-clorometilfuran-2-carboxilato de etilo (disponible en el mercado de Aldrich Chemical Company, 138 mg, 0,73 mmol) en THF (1 ml) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 18,5 h, la reacción se inactivó con HCl 0,25 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20% → 50%/Hexano, gradiente) dio 78 mg (32%) del éster deseado.

Etapa 2. Saponificación para dar **6**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,5 ml) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (66,7 mg, 0,17 mmol) en THF (0,5 ml). Después de 3 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 1 N (2 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 54,4 mg (88%) del compuesto **6**.

Etapa 3. Compuestos **10a** y **10b**

Los compuestos **10a** y **10b** se preparan a partir del compuesto **6** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 4

Etapa 1. Alquilación de **3** para dar el éster de **7**

Se añadieron secuencialmente hidruro de potasio (25,2 mg, 0,63 mmol) y 18-corona-6 (181 mg, 0,68 mmol) a una solución del alcohol **3** (140 mg, 0,57 mmol) en THF (4 ml) a 0 ºC. Después de 1,5 h a 0 ºC, se añadió mediante una cánula una solución de 5-clorometiltiofeno-2-carboxilato de metilo (preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO2004/037808; 130 mg, 0,68 mmol) en THF (1,5 ml) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 20 h, la reacción se inactivó con HCl 0,25 N (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20% → 50%/Hexano, gradiente) dio 40,7 mg (18%) del éster deseado.

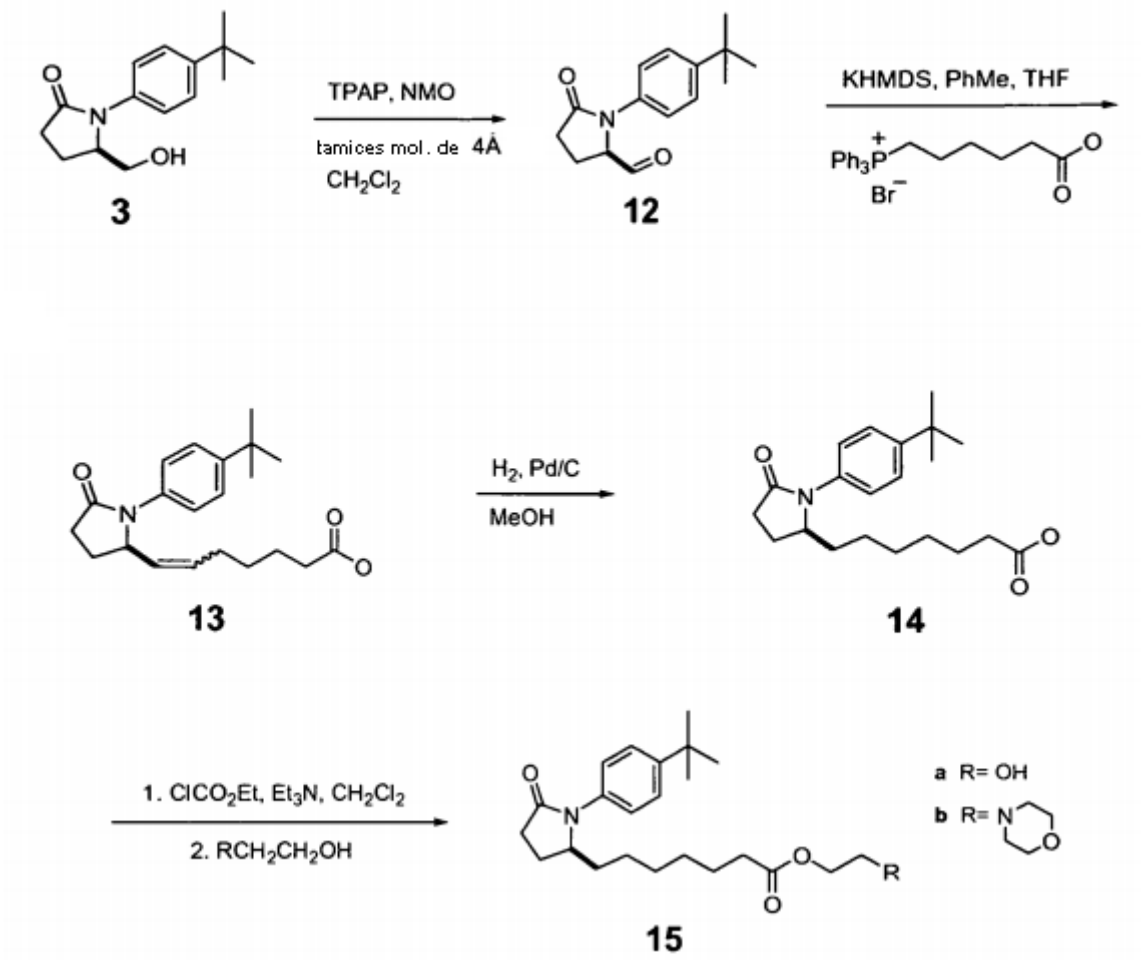
Etapa 2. Saponificación para dar **7**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,4 ml) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (37 mg, 0,092 mmol) en THF (0,75 ml). Después de 18 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 1 N (7 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 22,3 mg (62%) del compuesto **7**.

Etapa 3. Compuestos **11a** y **11b**

Los compuestos **11a** y **11b** se preparan a partir del compuesto **7** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 2



Ejemplo 5

Etapa 1. Oxidación de **3** para dar el aldehído **12**

Se añadieron secuencialmente tamices moleculares (4 Å, 300 mg), *N*-óxido de 4-metilmorfolina (427 mg, 3,64 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (250 mg, 0,71 mmol) a una solución del alcohol **3** (600 mg, 2,43 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a ta. Después de 23 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con CH_2Cl_2 (10 ml). El filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 → EtOAc al 10%/CH_2Cl_2, gradiente) dio 92 mg (15%) del aldehído deseado **12.**

Etapa 2. Reacción de Wittig de **12** para dar **13**

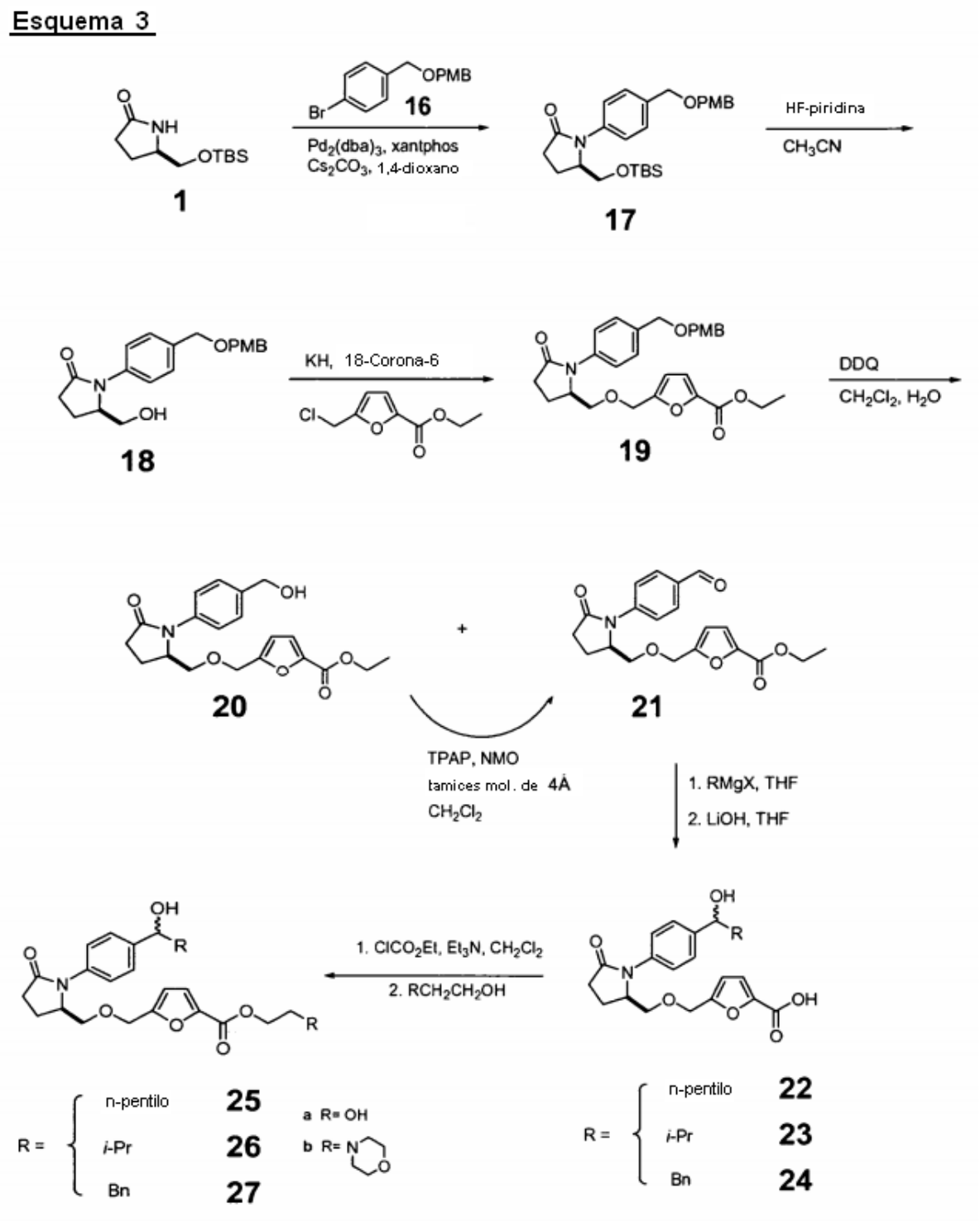
Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5 M en PhMe, 1,92 ml, 0,96 mmol) a una solución del aldehído **12** (86 mg, 0,35 mmol) en THF (2 ml) a ta. Después de 15 min a ta, la mezcla de reacción se enfrió a - 55 ºC durante 10 min antes de añadir mediante una cánula una solución de bromuro de 5-carboxipentiltrifenilfosfonio (207 mg, 0,45 mmol). Después de 10 min a - 55 ºC, la reacción se dejó calentar a ta. Después de 18 h a ta, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 10,5 mg (9%) del alqueno deseado **13.**

Etapa 3. Hidrogenación de **13** para dar **14**

Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 2 mg) a una solución del alqueno **13** (5,8 mg, 0,017 mmol) en MeOH (1 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno por evacuación y recarga con hidrógeno (3 x) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con MeOH y el filtrado se concentró al vacío para dar 4,1 mg (70%) del compuesto **14.**

Etapa 4. Compuestos **15a** y **15b**

Los compuestos **15a** y **15b** se preparan a partir del compuesto **14** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.



Ejemplo 6

Etapa 1. Arilación de **1** para dar **17**

Se añadieron secuencialmente una solución de la amida **1** (2,89 g, 12,60 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) seguido de una solución mediante una cánula de 1-(4-metoxibenciloximetil)-4-bromobenceno (**16**: para la síntesis, véase la Patente de los Estados Unidos de América Nº 7.091.231, incorporada en la presente memoria por referencia; 3,88 g, 12,63 mmol) a una mezcla de xantphos (877 mg, 1,52 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (463 mg, 0,51 mmol) y Cs_2CO_3 (3,2 g, 9,82 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó a reflujo durante 22 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta después se filtró a través de celite, lavando con CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró al

vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5% → 25%/Hexano, gradiente) dio 1,70 g (30%) del producto deseado **17.**

Etapa 2. Desprotección de **17** para dar **18**

Se añadió HF-piridina (5 ml) a una solución del éter de sililo **17** (1,38 g, 3,03 mmol) en MeCN (15 ml) en una botella de plástico a 0 ºC. La reacción se agitó a 0 ºC durante 3 h, después se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (250 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 1% → 3%/CH_2Cl_2, gradiente) dio 464 mg (45%) del alcohol deseado **18.**

Etapa 3. Alquilación del alcohol **18** para dar **19**

Se añadieron secuencialmente hidruro de potasio (44 mg, 1,10 mmol) y 18-corona-6 (365 mg, 1,38 mmol) a una solución del alcohol **18** (315 mg, 0,92 mmol) en THF (4 ml) a 0 ºC. Después de 1 h a 0 ºC, se añadió 5-clorometilfuran-2-carboxilato de etilo (0,28 ml, 1,82 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 22 h, la reacción se inactivó con HCl 0,5 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), después se secó (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/Hexano → EtOAc, gradiente) dio 148 mg (32%) del producto deseado **19.**

Etapa 4. Desprotección oxidativa de **19** para dar **20** y **21**

Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 82 mg, 0,36 mmol) a una mezcla de **19** (143 mg, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) y agua (0,2 ml). Después de 3 h, el análisis por tlc indicó que el material de partida restante permanecía y se añadió otra porción de DDQ (82 mg, 0,36 mmol). Después de 1,25 h adicionales, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 → MeOH al 3%/CH_2Cl_2, gradiente) dio 38 mg (35%) del alcohol deseado **20** y 61 mg del aldehído impuro **21.** El aldehído **21** se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) para dar 48,7 mg (45%) del aldehído **21.**

Etapa 5. Oxidación de **20** para dar **21**

Se añadieron secuencialmente tamices moleculares (4 Å, 3 mg), *N*-óxido de 4-metilmorfolina (12,6 mg, 0,11 mmol) y perrutenato de tetrapropilamonio (2,5 mg, 0,007 mmol) a una solución del alcohol **20** (26,8 mg, 0,072 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) a ta. Después de 20 min, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con CH_2Cl_2 (5 ml). El filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 9,6 mg (36%) del aldehído deseado **21.**

Etapa 6. Reacción de Grignard con **21** para dar el éster de **22**

Se añadió bromuro de pentil magnesio (2,0 M en Et_2O, 32 l, 0,064 mmol) a una solución del aldehído **21** (21,7 mg, 0,058 mmol) en THF (0,4 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 25 min, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 10,6 mg (41%) del éster deseado.

Etapa 7. Saponificación para dar **22**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,1 ml) a una solución del éster de la etapa 6 anterior (8,8 mg, 0,02 mmol) en THF (0,2 ml). Después de 1 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 0,5 N (1 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 8,2 mg (99%) del compuesto **22.**

Etapa 8. Compuestos **25a** y **25b**

Los compuestos **25a** y **25b** se preparan a partir del compuesto **22** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 7

Etapa 1. Reacción de Grignard con **21** para dar el éster de **23**

Se añadió cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en THF, 31 l, 0,062 mmol) a una solución del aldehído **21** (20,5 mg, 0,055 mmol) en THF (0,4 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 35 min, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al

5%/CH_2Cl_2) dio 5 mg (22%) del éster deseado.

Etapa 2. Saponificación para dar **23**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,05 ml) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (3,1 mg, 0,007 mmol) en THF (0,15 ml). Después de 1 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 0,2 N (1 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,5 mg (86%) del compuesto **23**.

Etapa 3. Compuestos **26a** y **26b**

Los compuestos **26a** y **26b** se preparan a partir del compuesto **23** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 8

Etapa 1. Reacción de Grignard con **21** para dar el éster de **24**

Se añadió cloruro de bencil magnesio (2,0 M en THF, 14 μl, 0,028 mmol) a una solución del aldehído **21** (9,6 mg, 0,026 mmol) en THF (0,3 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min, la reacción se calentó a 0 ºC. Después de 25 min a 0 ºC, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 7%/CH_2Cl_2) dio 3,3 mg (28%) del éster deseado.

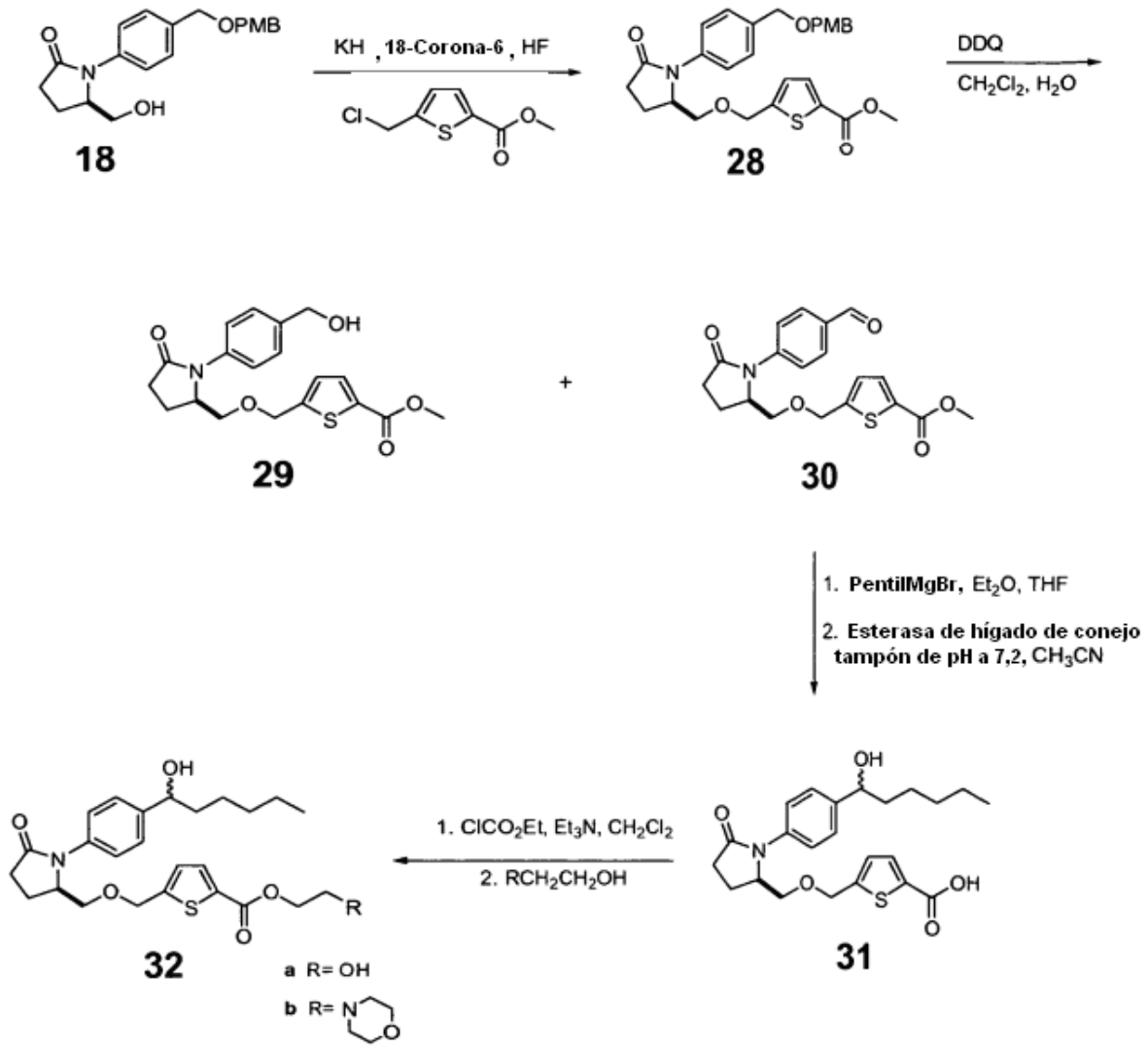
Etapa 2. Saponificación para dar **24**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,05 ml) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (2,4 mg, 0,005 mmol) en THF (0,15 ml). Después de 2,5 h a ta, la reacción se acidificó con HCl 0,2 N (1 ml), después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,2 mg (98%) del compuesto **24.**

Etapa 3. Compuestos **27a** y **27b**

Los compuestos **27a** y **27b** se preparan a partir del compuesto **24** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 4



Ejemplo 9

Etapa 1. Alquilación de **18** para dar **28**

Se añadieron secuencialmente hidruro de potasio (55,5 mg, 1,38 mmol) y 18-corona-6 (456 mg, 1,73 mmol) a una solución del alcohol **18** (394 mg, 1,15 mmol) en THF (5 ml) a 0 ºC. Después de 1 h a 0 ºC, se añadió mediante una cánula una solución de 5-clorometiltiofeno-2-carboxilato de metilo (439 mg, 2,30 mmol) en THF (2 ml) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 19 h, el análisis por tlc mostró que el material de partida permanecía. Se añadió otra porción de KH (20 mg, 0,50 mmol) y la reacción se calentó a 50 ºC. Después de 2 h a 50 ºC, la reacción se enfrió y se inactivó con HCl 0,5 N (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 15% /Hexano → EtOAc, gradiente) dio 108 mg (19%) del producto deseado **28**.

Etapa 2. Desprotección oxidativa de **28** para dar **29** y **30**

Se añadió DDQ (91 mg, 0,40 mmol) a una mezcla de **28** (98 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) y agua (0,15 ml). Después de 4,5 h, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 14,4 mg (19%) del alcohol **29** y 16,2 mg (22%) del aldehído **30**.

Etapa 3. Reacción de Grignard con **30** para dar el éster de **31**

Se añadió bromuro de pentil magnesio (2,0 M en Et_2O, 22 µl, 0,044 mmol) a una solución del aldehído **30** (11 mg, 0,029 mmol) en THF (0,2 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 4,8 mg (37%) del éster deseado.

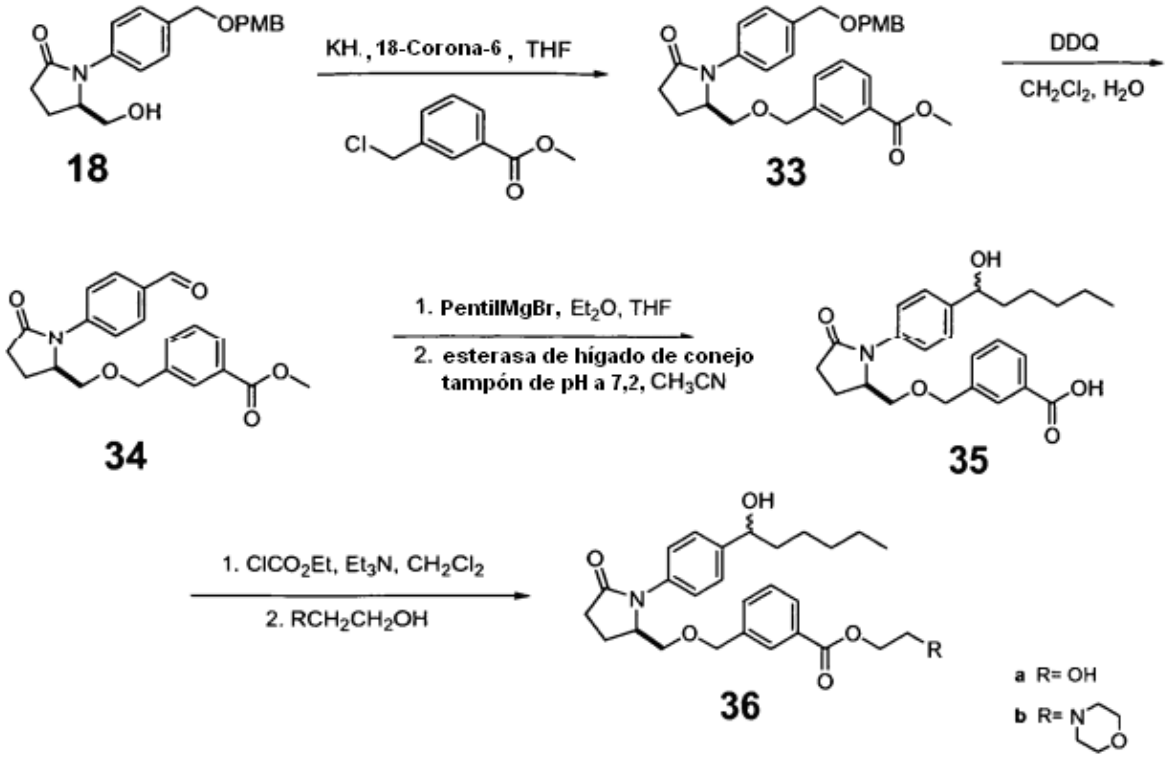
Etapa 4. Saponificación para dar **31**

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster de la etapa 3 anterior (3,6 mg, 0,008 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (2,5 ml). Después de 16,5 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (7 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró al vacío para dar 2,0 mg (57%) del compuesto **31**.

Etapa 5. Compuestos **32a** y **32b**

Los compuestos **32a** y **32b** se preparan a partir del compuesto **31** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 5



Ejemplo 10

Etapa 1. Alquilación de **18** para dar **33**

Se añadió hidruro de potasio (16 mg, 0,39 mmol) a una solución del alcohol **18** (112 mg, 0,33 mmol) en THF (1,0 ml) a 0 ºC. Después de 1 h a 0 ºC, se añadieron secuencialmente 18-corona-6 (114 mg, 0,43 mmol), yoduro de potasio (5 mg, 0,03 mmol) y una solución de 3-clorometilbenzoato de metilo (121 mg, 0,66 mmol) en THF (0,5 ml). La reacción se dejó calentar a ta. Después de 19 h, la reacción se inactivó con HCl 0,1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/Hexano → EtOAc, gradiente) dio 23 mg (14%) del producto deseado **33**.

Etapa 2. Desprotección oxidativa de **33** para dar **34**

Se añadió DDQ (23 mg, 0,10 mmol) a una mezcla de **33** (23 mg, 0,047 mmol) en CH_2Cl_2 y agua (20:1, 0,25 ml). Después de 3,75 h, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 7 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (EtOAc al 80%/Hex) dio 13 mg (58%) del aldehído **34**.

Etapa 3. Reacción de Grignard con **34** para dar el éster de **35**

Se añadió bromuro de pentil magnesio (2,0 M en Et_2O, 50 µl, 0,10 mmol) a una solución del aldehído **34** (12,4 mg, 0,034 mmol) en THF (0,1 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (7 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 8,6 mg (58%) del éster deseado.

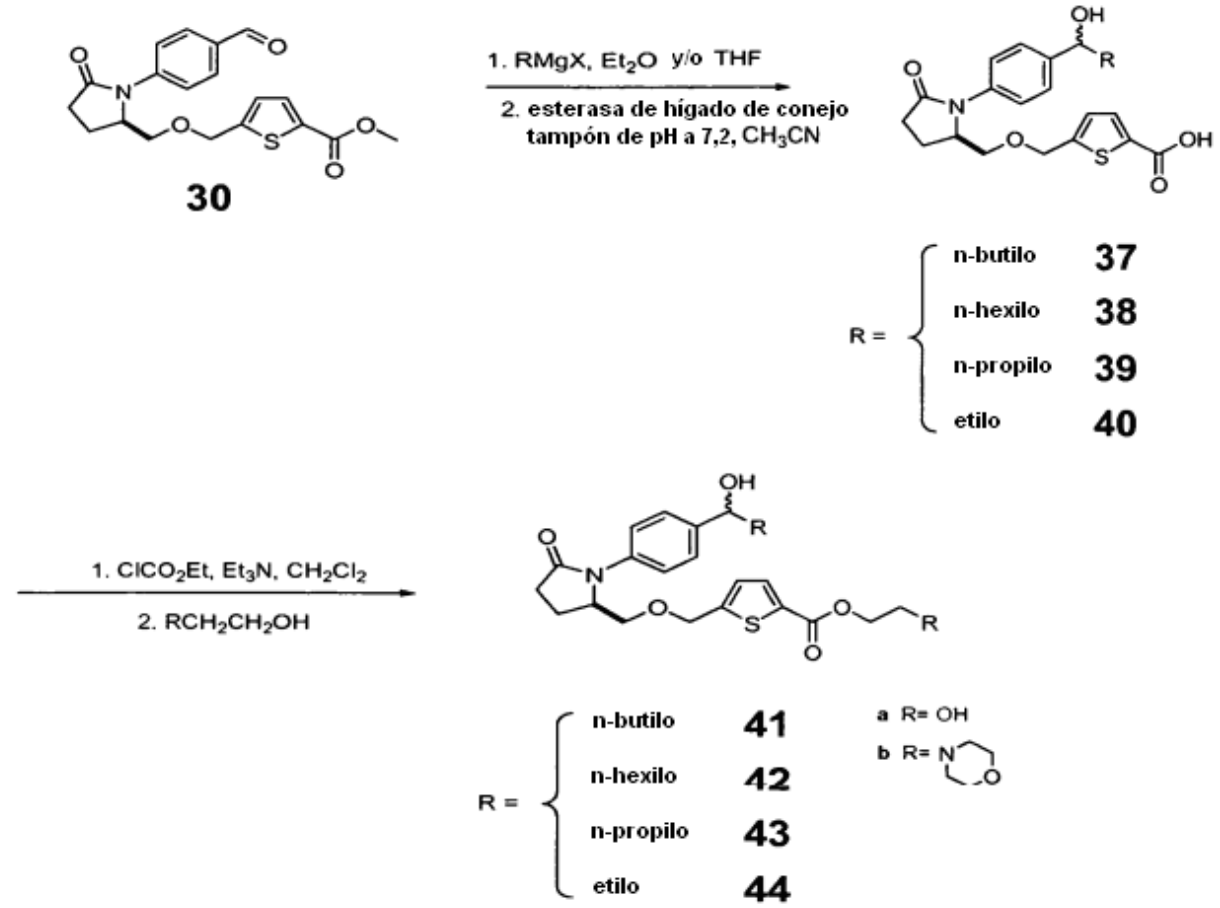
Etapa 4. Saponificación para dar **35**

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster de la etapa 3 anterior (7,4 mg, 0,017 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (2,5 ml). Después de 18 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (7 ml) y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 1,5 mg (21%) del compuesto **35.**

Etapa 5. Compuestos **36a** y **36b**

Los compuestos **36a** y **36b** se preparan a partir del compuesto **35** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 6



Ejemplo 11

Etapa 1. Reacción de Grignard con **30** para dar el éster de **37**

Se añadió cloruro de *n*-butil magnesio (2,0 M en THF, 41 µl, 0,082 mmol) a una solución del aldehído **30** (20,2 mg, 0,054 mmol) en THF (0,1 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 12,3 mg (53%) del éster deseado.

Etapa 2. Saponificación para dar **37**

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (11,2 mg, 0,026 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (3,0 ml). Después de 19 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH al 5%/CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró al vacío para dar 10,7 mg (99%) del compuesto **37**.

Etapa 3. Compuestos **41a** y **41b**

Los compuestos **41a** y **41b** se preparan a partir del compuesto **37** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 12

Etapa 1. Reacción de Grignard con **30** para dar el éster de **38**

Se añadió bromuro de *n*-hexil magnesio (2,0 M en Et_2O, 100 l, 0,20 mmol) a una solución del aldehído **30** (24,6 mg, 0,054 mmol) en THF (0,12 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 16,3 mg (54%) del éster deseado.

Etapa 2. Saponificación para dar **38**

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (13 mg, 0,028 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (3,0 ml). Después de 18 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH al 5%/CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró al vacío para dar 11 mg (87%) del compuesto **38**.

Etapa 3. Compuestos **42a** y **42b**

Los compuestos **42a** y **42b** se preparan a partir del compuesto **38** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 13

Etapa 1. Reacción de Grignard con **30** para dar el éster de **39**

Se añadió cloruro de *n*-propil magnesio (2,0 M en Et_2O, 92 μl, 0,18 mmol) a una solución del aldehído **30** (22,9 mg, 0,061 mmol) en THF (0,12 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1,75 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 7 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 13 mg (51%) del éster deseado.

Etapa 2. Saponificación para dar **39**

Se añadió Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (10,8 mg, 0,026 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (3,0 ml). Después de 17 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH al 5%/CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró al vacío para dar 10,4 mg (99%) del compuesto **39.**

Etapa 3. Compuestos **43a** y **43b**

Los compuestos **43a** y **43b** se preparan a partir del compuesto **39** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 14

Etapa 1. Reacción de Grignard con **30** para dar el éster de **40**

Se añadió cloruro de etil magnesio (2,0 M en Et_2O, 24 μl, 0,048 mmol) a una solución del aldehído **30** (5,8 mg, 0,016 mmol) en THF (0,1 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1,25 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 5%/CH_2Cl_2) dio 2,5 mg (40%) del éster deseado.

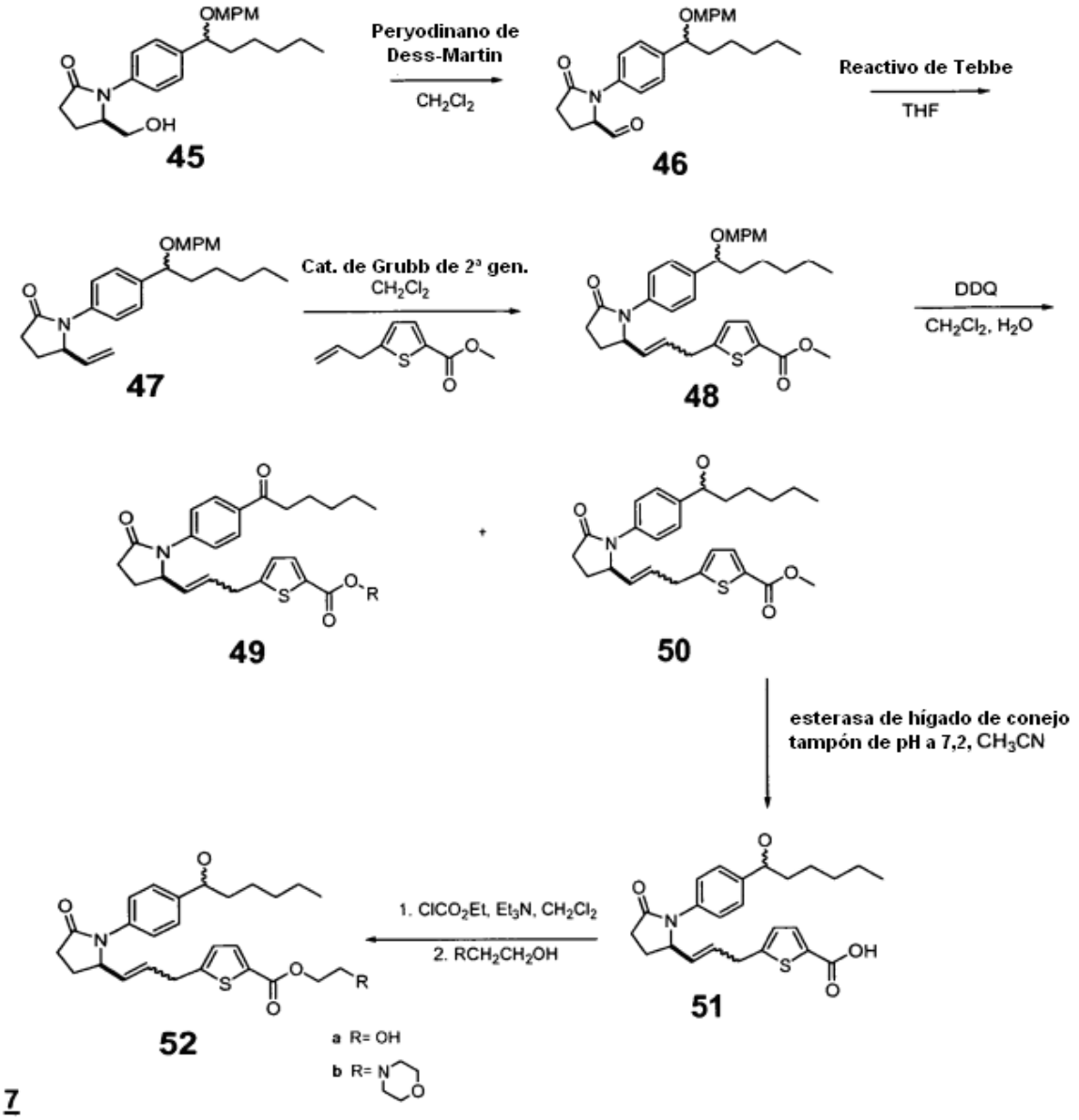
Etapa 2. Saponificación para dar **40**

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster de la etapa 1 anterior (2,8 mg, 0,007 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (2,5 ml). Después de 17 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH al 5%/CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró al vacío para dar 2,7 mg (99%) del compuesto **40**.

Etapa 3. Compuestos **44a** y **44b**

Los compuestos **44a** y **44b** se preparan a partir del compuesto **40** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema



Ejemplo 15

Etapa 1. Oxidación de **45** para dar el aldehído **46**

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,63 g, 3,83 mmol) a una solución del alcohol **45** (1,43 g, 3,48 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) a ta en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a ta, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y con $NaHSO_3$ acuoso saturado (1:1, 100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (MeOH al 2%/CH_2Cl_2) dio 915 mg (64%) del aldehído deseado **46**.

Etapa 2. Metilenación de **46** para dar el alqueno **47**

Se añadió el reactivo de Tebbe (0,5 M en THF, 4,86 ml, 2,43 mmol) a una solución del aldehído **46** (677 mg, 1,65 mmol) en THF (11 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a - 40 ºC, la reacción se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso 2 N (1,65 ml) y se agitó vigorosamente durante una noche con la adición de THF (15 ml). La mezcla se filtró a través de celite, lavando con exceso de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. La

purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 30% →50%/Hex) dio 254 mg (38%) del alqueno deseado **47.**

Etapa 3. Reacción de metátesis de **47** para dar el alqueno **48**

Se añadió benciliden[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]dicloro(triciclohexilfosfina)-rutenio (catalizador de Grubbs, 2ª generación, 48 mg, 0,057 mmol) a una solución del alqueno **47** (230 mg, 0,56 mmol) y 5-aliltiofeno-2-carboxilato de metilo (preparación 3, 206 mg, 1,13 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron más catalizador (48 mg, 0,057 mmol) y 5-aliltiofeno-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,55 mmol). La mezcla se calentó durante 18 h más a reflujo y después se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 5% → 50%/Hex, gradiente) dio 100 mg (32%) del alqueno deseado **48** en combinación con 130 mg (57%) del alqueno de partida **47.**

Etapa 4. Desprotección oxidativa de **48** para dar **49** y **50**

Se añadió DDQ (58 mg, 0,26 mmol) a una mezcla de **48** (130 mg, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (3,1 ml) y agua (0,16 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml) después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 50% → 75%/Hex, gradiente) dio 28 mg de una mezcla inseparable del material de partida **48** y de la cetona **49** y 63 mg (62%) del alcohol deseado **50**.

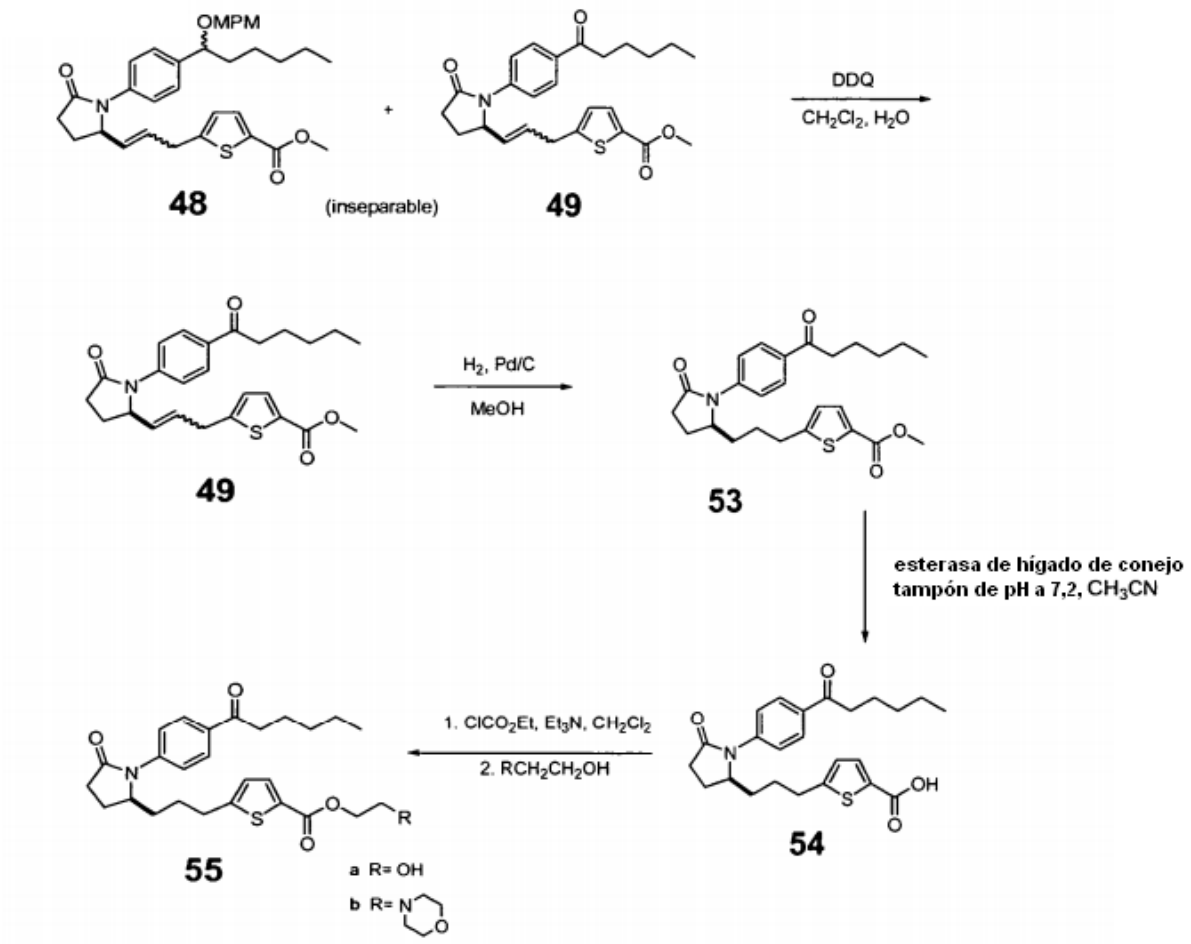
Etapa 5. Saponificación de **50** para dar **51**

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster **50** (3,7 mg, 0,008 mmol) en MeCN (0,2 ml) y tampón de pH a 7,2 (2,5 ml). Después de 15,5 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (8 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH al 10%/CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró al vacío para dar 3,0 mg (84%) del compuesto **51.**

Etapa 6. Compuestos **52a** y **52b**

Los compuestos **52a** y **52b** se preparan a partir del compuesto **51** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 8



Ejemplo 16

Etapa 1. Oxidación de **38/39** para dar **39**

Se añadió DDQ (5,5 mg, 0,024 mmol) a la mezcla del éter **48** y de la cetona **49** (6,8 mg, 0,012 mmol) en CH_2Cl_2 y agua (20:1, 0,25 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 h, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (EtOAc al 60%/Hex) dio 1,5 mg (28%) de la cetona deseada **49**.

Etapa 2. Hidrogenación de **49** para dar el éster **53**

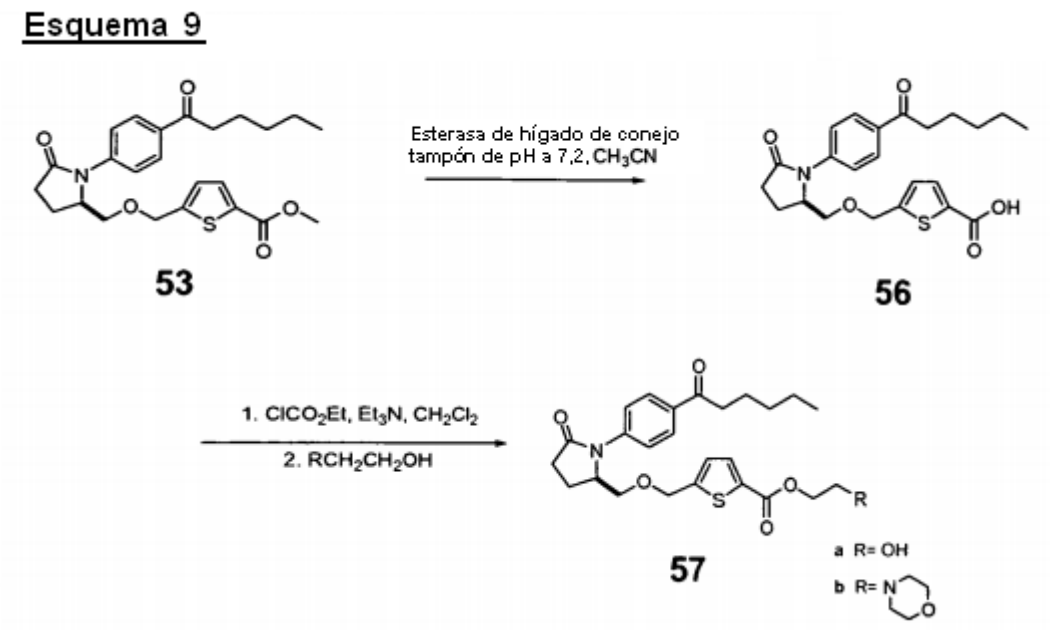
Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 1 mg) a una solución del alqueno **49** (1,5 mg, 0,0034 mmol) en metanol (0,5 ml). Se estableció una atmósfera de nitrógeno por evacuación y recarga con hidrógeno (3 x) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 2 h a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con MeOH, y el filtrado se concentró al vacío para dar 1,3 mg (86%) del éster deseado **53.**

Etapa 3. Saponificación de **53** para dar **54**

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster **53** (1,3 mg, 0,0029 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (2,5 ml). Después de 23 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en MeOH al 10%/CH_2Cl_2 y se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,2 mg (95%) del compuesto **54**.

Etapa 4. Compuestos **55a** y **55b**

Los compuestos **55a** y **55b** se preparan a partir del compuesto **54** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

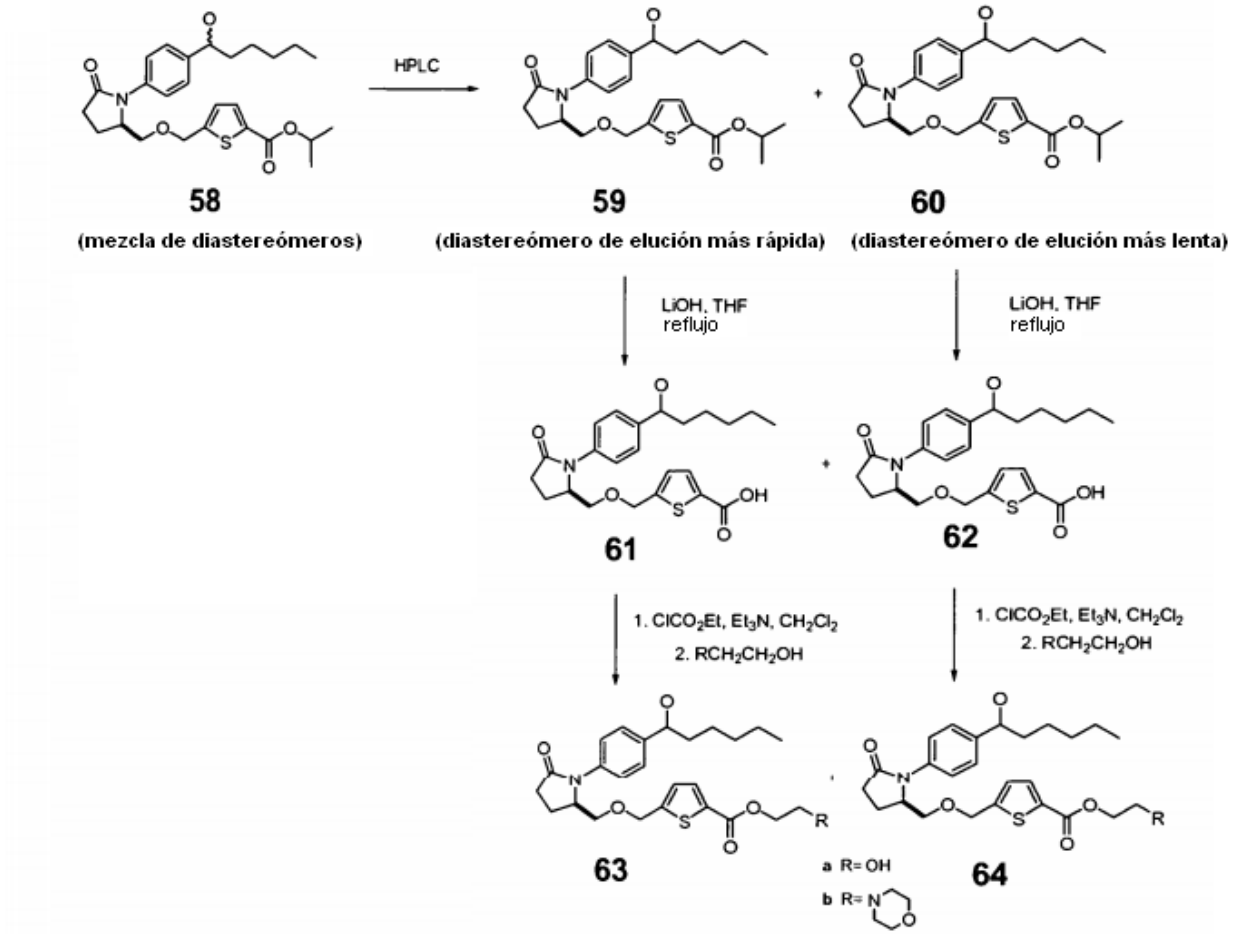


Ejemplo 17

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución del éster **53** (0,6 mg, 0,014 mmol) en MeCN (0,1 ml) y tampón de pH a 7,2 (2,5 ml). Después de 17 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (8 ml) y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 4%/CH_2Cl_2) dio 1 mg (17%) del compuesto **56**.

Los compuestos **57a** y **57b** se preparan a partir del compuesto **56** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 10



Ejemplo 18

Los dos diastereómeros (**58**, ~100 mg) se separaron en un instrumento Waters 600 para HPLC usando un detector de PDA Waters 2996 y una columna Whatman Partisil® 10 M20/50, 22 mm x 500 mm (Nº de cat. 4232-220, Nº de Q.A. 3TA02D80). Usando EtOAc al 60%/Hex como eluyente y un caudal de 15 ml/min, el primer diastereómero (**59**, aislados 32,8 mg en total) eluyó a 55-60 min, y el segundo diastereómero (**60**, aislados 52,6 mg en total) eluyó a 61-70 min.

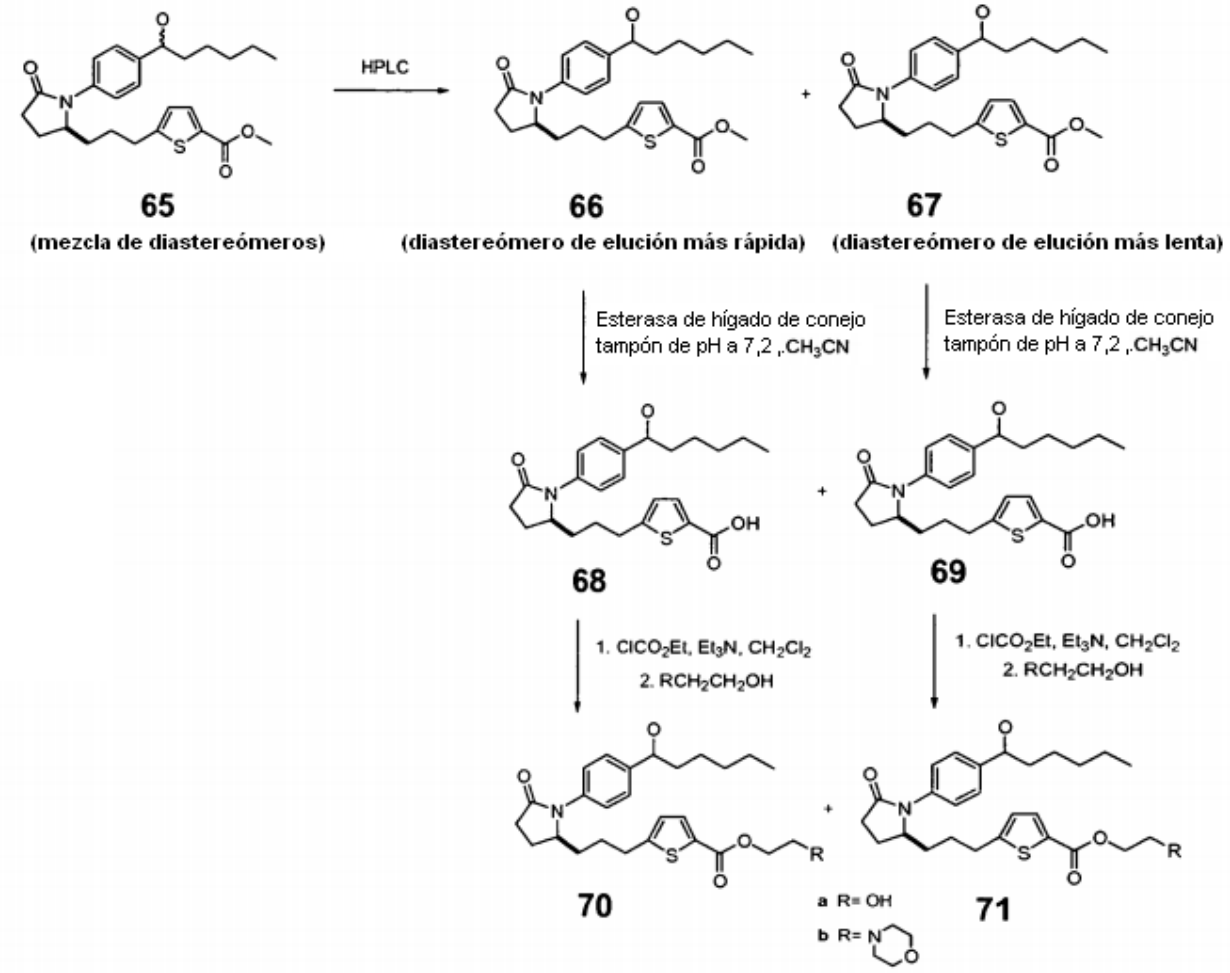
Ejemplo 19

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,05 ml, 0,05 mmol) a una solución del diastereómero del éster **59** de elución más rápida (2,7 mg, 0,0057 mmol) en THF (0,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de 17 h, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl acuoso 0,05 N (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,5 mg (100%) del compuesto **61.** Los compuestos **63a** y **63b** se preparan a partir del compuesto **61** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 20

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,05 ml, 0,05 mmol) a una solución del diastereómero del éster **60** de elución más lenta (2,8 mg, 0,0059 mmol) en THF (0,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de 23 h, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl acuoso 0,05 N (5 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,7 mg (67%) del compuesto **62**. Los compuestos **64a** y **64b** se preparan a partir del compuesto **62** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 11



Ejemplo 21

Los dos diastereómeros (**65**, ~43 mg) se separaron en un instrumento Waters 600 para HPLC usando un detector de PDA Waters 2996 y una columna Whatman Partisil® 10 M20/50, 22 mm x 500 mm (Nº de cat. 4232-220, Nº de Q.A. 3TA02D80). Usando EtOAc al 55%/Hex como eluyente y un caudal de 15 ml/min, el primer diastereómero (**66**, 16 mg) eluyó a los 69-75 min, y el segundo diastereómero (**67**, 19 mg) eluyó a los 80-88 min.

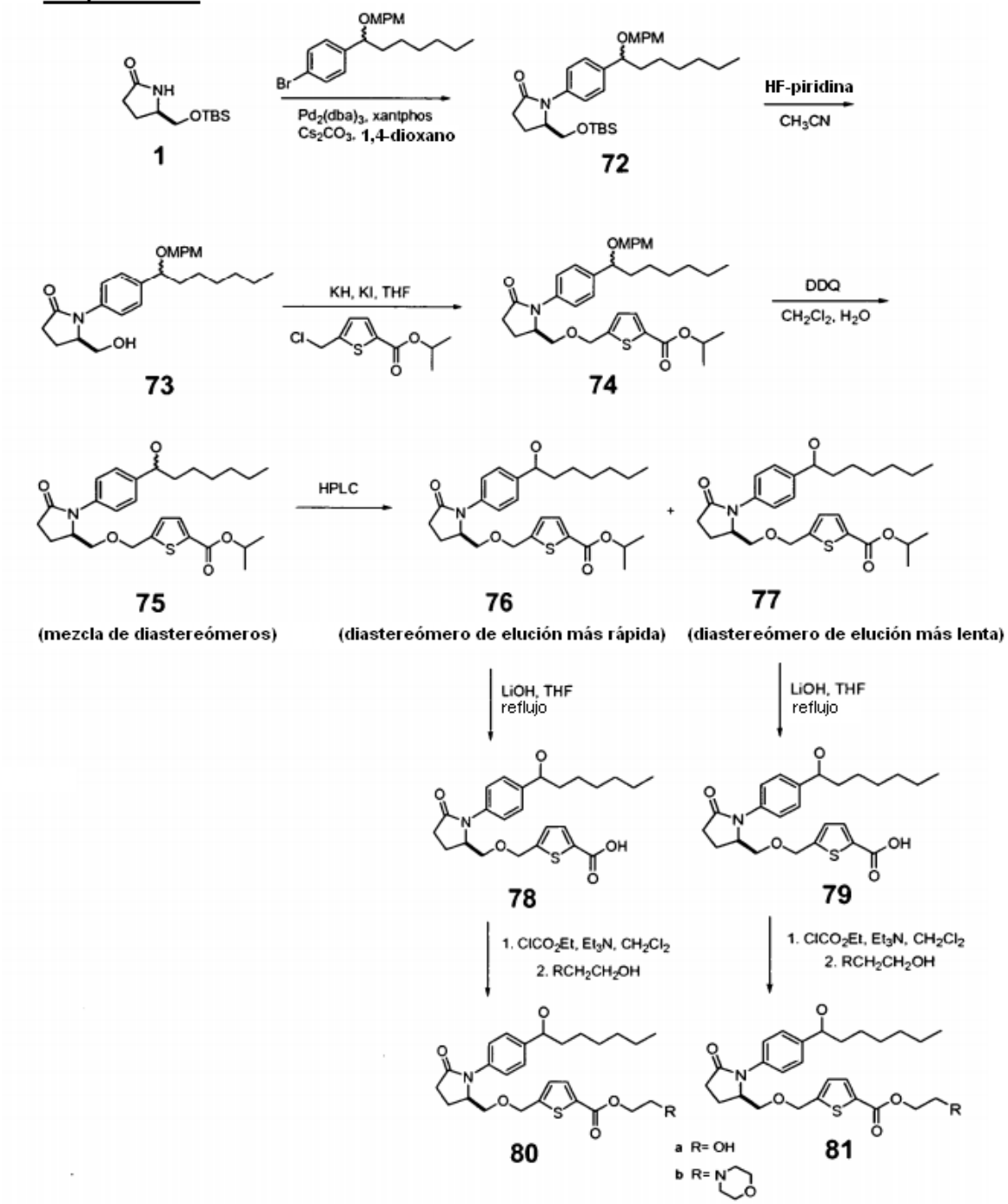
Ejemplo 22

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 2 mg) a una solución del diastereómero del éster **66** de elución más rápida (16 mg, 0,036 mmol) en MeCN (0,2 ml) y tampón de pH a 7,2 (3,0 ml). Después de 18 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml), se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (EtOAc → MeOH al 25%/EtOAc, gradiente) dio 12 mg (77%) del compuesto **68**. Los compuestos **70a** y **70b** se preparan a partir del compuesto **68** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 23

Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 2 mg) a una solución del diastereómero del éster **67** de elución más lenta (19 mg, 0,043 mmol) en MeCN (0,2 ml) y tampón de pH a 7,2 (3,0 ml). Después de 18 h a ta, la reacción se diluyó con MeCN (10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml), se filtró a través de un lecho de lana de vidrio y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (EtOAc → MeOH al 25%/EtOAc, gradiente) dio 10,5 mg (57%) del compuesto **69**. Los compuestos **71a** y **71b** se preparan a partir del compuesto **69** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 12



Ejemplo 24

Etapa 1. Arilación de **1** para dar **72**

Se añadieron secuencialmente $Pd_2(dba)_3$ (550 mg, 0,60 mmol), xantphos (1,04 g, 180 mmol) y Cs_2CO_3 (5,87 g, 18,0 mmol) a una solución de la amida **1** (3,45 g, 15,0 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml). Se añadió mediante una cánula una solución de 1-(1-(4-metoxibenciloxiheptil)-4-bromobenceno (preparación 4, 5,30 g, 13,54 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, después se calentó a reflujo durante una noche. Después de 17 h, la reacción se enfrió a ta y se filtró a través de celite, lavando con CH_2Cl_2. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5% → 35%/Hexano, gradiente) para dar 5,26 g (72%) del producto deseado **72**.

Etapa 2. Desprotección de **72** para dar **73**

Se añadió HF-piridina (8,8 ml) a una solución del éter de sililo **72** (5,26 g, 9,74 mmol) en MeCN (50 ml) en una botella de plástico a 0 ºC. Después de 45 min a 0 ºC, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (400 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH_2Cl_2 → MeOH al 5%/CH_2Cl_2, gradiente) dio 3,9 g (94%) del alcohol **73** deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3. Alquilación de **73** para dar **74**

Un matraz de fondo redondo se cargó con hidruro de potasio (30% en peso en aceite, 138 mg, 1,03 mmol). El material se lavó con hexanos (3 x 1 ml), después se suspendió en THF (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió mediante una cánula una solución del alcohol **73** (339 mg, 0,80 mmol) en THF (1,5 ml). Después de 1 h a 0 ºC, se añadió mediante una cánula una solución de 5-clorometiltiofeno-2-carboxilato de isopropilo (preparación 2, 174 mg, 0,80 mmol) en THF (1,5 ml). Se añadió yoduro de potasio (14 mg, 0,08 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 18 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20% → 75%/Hexano, gradiente), seguido de cromatografía preparativa en capa fina (EtOAc al 65%/Hexano) dio 65 mg (14%) del producto deseado **74**.

Etapa 4. Desprotección oxidativa de **74** para dar **75**

Se añadió DDQ (26 mg, 0,12 mmol) a una solución de **74** (65 mg, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (1-4 ml) y agua (0,07 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 40 min, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50% → 75%/Hexano, gradiente), seguido de cromatografía preparativa en capa fina (EtOAc al 60%/Hexano) dio 36 mg (69%) del compuesto **75**.

Ejemplo 25

Los dos diastereómeros (**75**, ~36 mg) se separaron en un instrumento Waters 600 para HPLC usando un detector de PDA de Waters 2996 y una columna Whatman Partisil® 10 M20/50, 22 mm x 500 mm (Nº de cat. 4232-220, Nº de Q.A. 3TA02D80). Usando EtOAc al 60%/Hex como eluyente y un caudal de 15 ml/min, el primer diastereómero (**76**, 14,8 mg) eluyó a los 50-56,5 min y el segundo diastereómero (77,16,4 mg) eluyó a los 56,5-70 min.

Ejemplo 26

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,05 ml, 0,05 mmol) a una solución del diastereómero del éster **76** de elución más rápida (3,5 mg, 0,0072 mmol) en THF (0,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (2 ml), se acidificó con HCl acuoso 1,0 N (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3,0 mg (94%) del compuesto **78**.

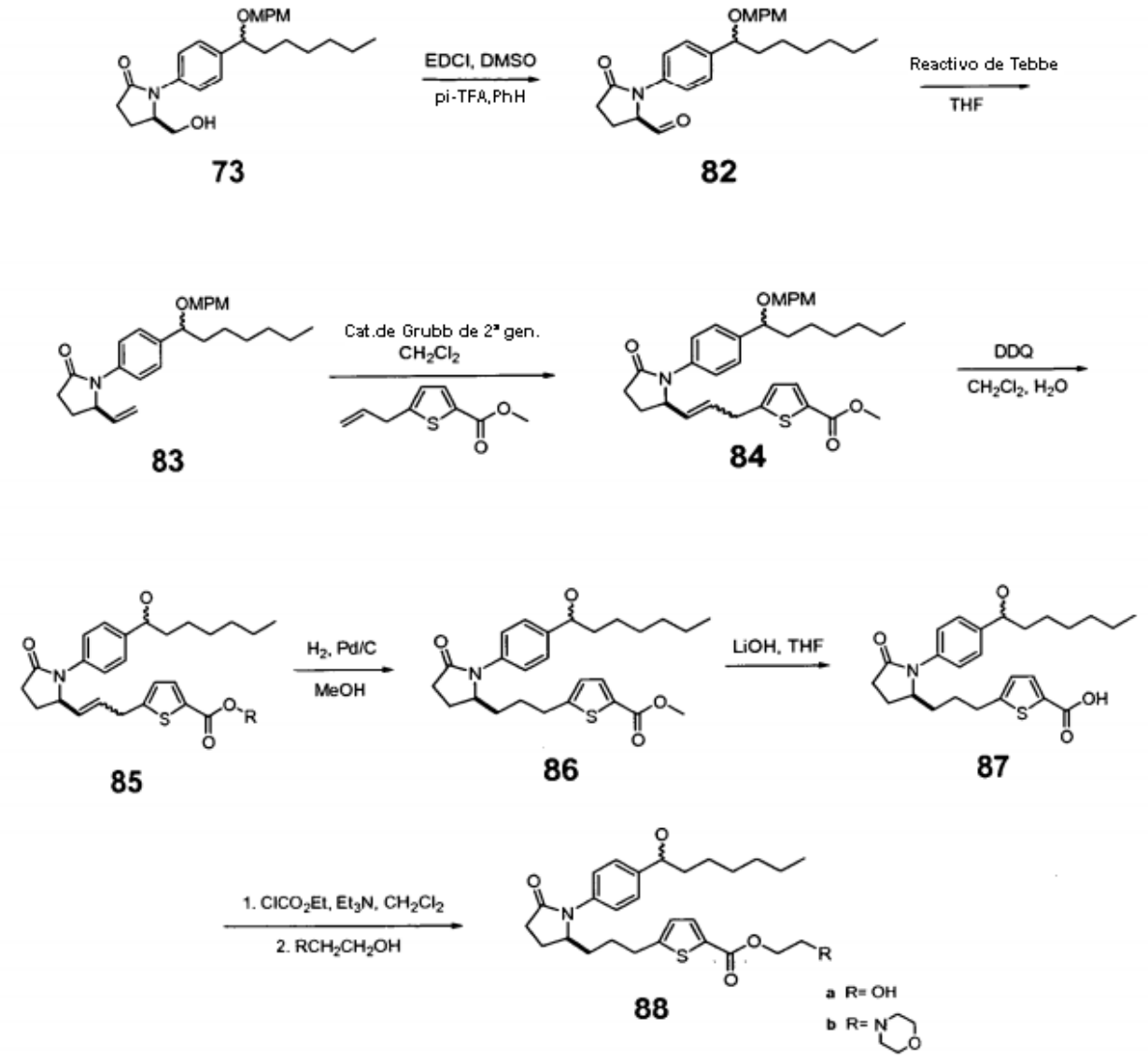
Los compuestos **80a** y **80b** se preparan a partir del compuesto **78** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 27

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,05 ml, 0,05 mmol) a una solución del diastereómero del éster **77** de elución más lenta (3,5 mg, 0,0072 mmol) en THF (0,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de 18 h, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (2 ml), se acidificó con HCl acuoso 1,0 N (1 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3,2 mg (99%) del compuesto **79**.

Los compuestos **81a** y **81b** se preparan a partir del compuesto **79** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Esquema 13



Ejemplo 28

Etapa 1. Oxidación de **73** para dar el aldehído **82**

Se añadieron secuencialmente hidrocloruro de 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 1,43 g, 7,45 mmol) y DMSO (0,70 ml, 9,86 mmol) a una solución del alcohol **73** (1,06 g, 2,48 mmol) en benceno (25 ml) a ta en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min a ta, se añadió trifluoroacetato de piridinio (527 mg, 2,73 mmol). Después de 3 h a ta, la solución se decantó del residuo oleoso y el residuo se lavó con benceno (3 x 15 ml). Las fases combinadas de benceno se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (CH_2Cl_2 → MeOH al 3%/CH_2Cl_2, gradiente) dio 1,0 g (95%) del aldehído deseado **82**.

Etapa 2. Metilenación de **82** para dar el alqueno **83**

Se añadió reactivo de Tebbe (0,5 M en THF, 7,0 ml, 3,5 mmol) a una solución del aldehído **82** (1,0 g, 2,36 mmol) en THF (16 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a - 40 ºC la reacción se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso 2 N (5,25 ml) y se agitó vigorosamente durante una noche con la adición de THF (20 ml). La mezcla se filtró a través de celite, lavando con exceso de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 40%/Hex) dio 195 mg (20%) del alqueno deseado **83**.

Etapa 3. Reacción de metátesis de **83** para dar el alqueno **84**

Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (38 mg, 0,045 mmol) a una solución del alqueno **83** (190 mg, 0,45 mmol) y 5-aliltiofeno-2-carboxilato de metilo (preparación 3, 173 mg, 0,95 mmol) en CH_2Cl_2 (2,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron más catalizador (9 mg, 0,011 mmol) y 5-aliltiofeno-2-carboxilato de metilo (165 mg, 0,91 mmol). La mezcla se calentó durante 22 h más a reflujo, después se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (2 veces, primero usando EtOAc al 5% → 50%/Hex, gradiente y segundo usando CH_2Cl_2 → MeOH al 3%/CH_2Cl_2, gradiente) dio 180 mg (69%) del alqueno deseado **84**.

Etapa 4. Desprotección oxidativa de **84** para dar **85**

Se añadió DDQ (78 mg, 0,34 mmol) a una mezcla de **84** (180 mg, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (4,1 ml) y agua (0,21 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min a 0 ºC, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, (50 ml) después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 50% → 66%/Hex, gradiente) dio 50 mg (35%) del alcohol deseado **85**.

Etapa 5. Hidrogenación de **85** para dar el éster **86**

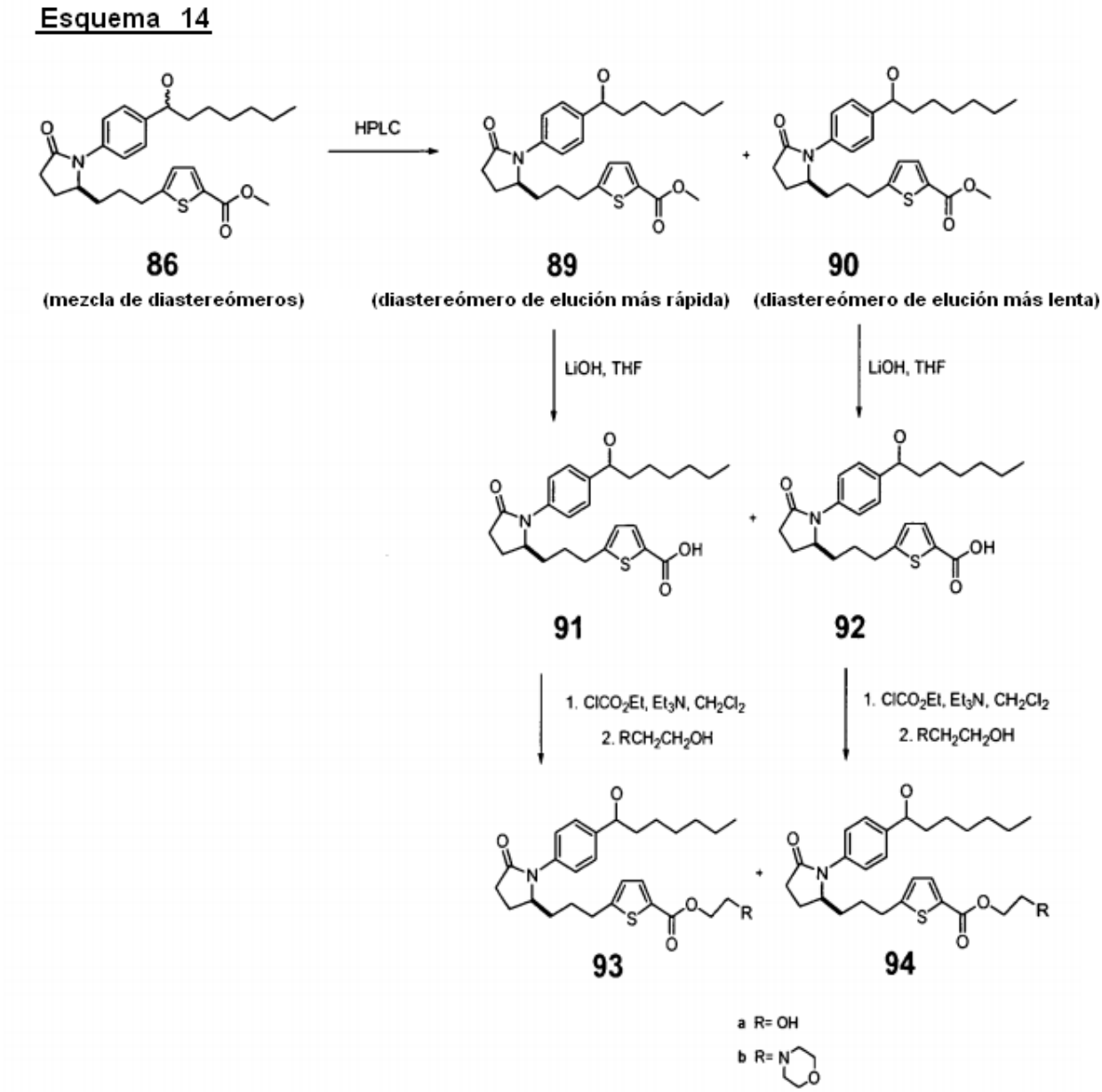
Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 12 mg) a una solución del alqueno **85** (50 mg, 0,11 mmol) en metanol (2,3 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno por evacuación y recarga con hidrógeno (3 x) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno. Después de 20 h a ta, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, lavando con MeOH, y el filtrado se concentró al vacío para dar 50 mg (99%) del éster deseado **86**.

Etapa 6. Saponificación de **86** para dar **87**

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,19 ml, 0,19 mmol) a una solución del éster **86** (17 mg, 0,038 mmol) en THF (0,4 ml). Después de 18 h a ta, se añadió H_2O (1,0 ml) y la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 N (1,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía preparativa en capa fina (MeOH al 15%/CH_2Cl_2) dio 5,6 mg (34%) del compuesto **87**.

Etapa 7. Compuestos **88a** y **88b**

Los compuestos **88a** y **88b** se preparan a partir del compuesto **87** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.



Ejemplo 29

Los dos diastereómeros **86** (~34 mg) se separaron en un instrumento Waters 600 para HPLC usando un detector de PDA de Waters 2996 y una columna Whatman Partisil® 10 M20/50, 22 mm x 500 mm (Nº de cat. 4232-220, Nº de Q.A. 3TA02D80). Usando EtOAc al 55%/Hex como eluyente y un caudal de 15 ml/min, el primer diastereómero (**89**, 10,7 mg) eluyó a los 78-87,5 min, y el segundo diastereómero (**90**, 7,0 mg) eluyó a los 91-101 min.

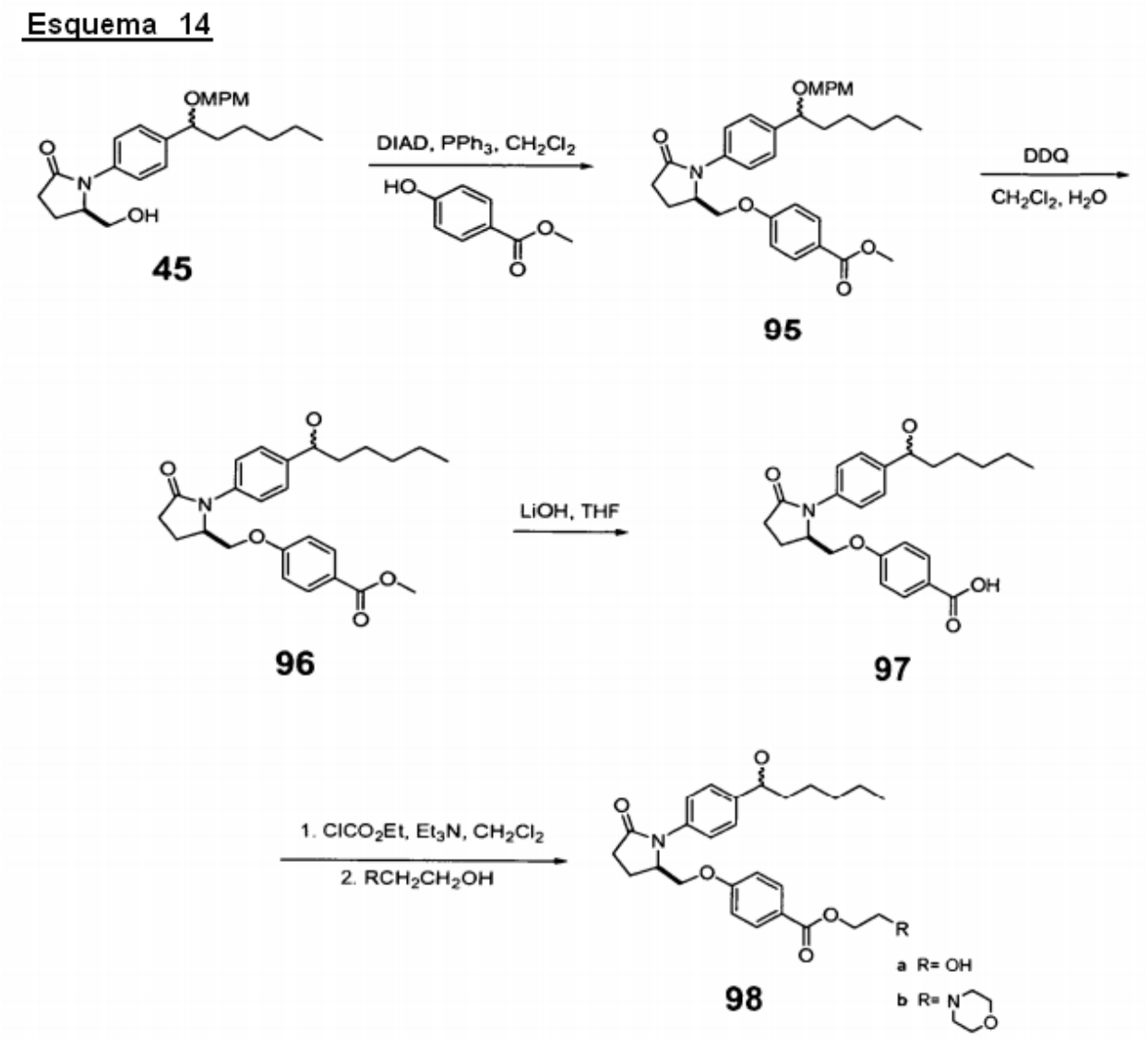
Ejemplo 30

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,12 ml, 0,12 mmol) a una solución del diastereómero del éster **89** de elución más rápida (10,7 mg, 0,023 mmol) en THF (0,3 ml). Después de 66 h a ta, se añadió H_2O (1,0 ml) y la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 N (1,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 10 mg (96%) del compuesto **91**. Los compuestos **93a** y **93b** se preparan a partir del compuesto **91** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Ejemplo 31

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,08 ml, 0,08 mmol) a una solución del diastereómero del éster **90** de elución más lenta (7,0 mg, 0,015 mmol) en THF (0,2 ml). Después de 66 h a ta, se añadió H_2O (1,0 ml) y la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 N (1,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml). Los extractos combinados se lavaron con

salmuera (5 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 6,5 mg (96%) del compuesto **92.** Los compuestos **94a** y **94b** se preparan a partir del compuesto **92** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.



Ejemplo 32

Etapa 1. Reacción de Mitsunobu de **45** y 4-hidroxibenzoato de metilo para dar **95**

Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 194 µl, 1,0 mmol) a una solución del alcohol **45** (200 mg, 0,49 mmol), trifenilfosfina (191 mg, 0,73 mmol) y 4-hidroxibenzoato de metilo (87 mg, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml). Después de agitar 18 h a ta, el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno y el residuo se suspendió en EtOAc (75 ml). La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 25 ml) y salmuera (25 ml), después la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano → EtOAc, gradiente) dio 81 mg (31%) del éter deseado **95**.

Etapa 2. Desprotección oxidativa de **95** para dar **96**

Se añadió DDQ (37 mg, 0,16 mmol) a una mezcla de **95** (81 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) y agua (0,1 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min a 0 ºC, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 85%/Hex → EtOAc, gradiente) dio 31 mg (49%) del alcohol deseado **96.**

Etapa 3. Saponificación de **96** para dar **97**

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,35 ml, 0,35 mmol) a una solución del éster **96** (30 mg, 0,071 mmol) en THF (0,7 ml). Después de 20 h a ta, se añadió agua (2,0 ml) y la mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 N (1,5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc → MeOH al 10%/EtOAc, gradiente) dio 11,5 mg (38%) del éster de partida **96** y 8,5 mg (29%) del compuesto **97.**

Etapa 4. Compuestos **98a** y **98b**

Los compuestos **98a** y **98b** se preparan a partir del compuesto **97** de acuerdo con el Ejemplo 1, etapa 5.

Preparación 1

1-(1-(4-Metoxibenciloxi-hexil)-4-bromobenceno

Etapa 1. Adición de pentil Grignard a 4-bromobenzaldehído

Se añadió bromuro de n-pentil magnesio (2,0 M en THF, 27 ml, 54 mmol) a una solución de 4-bromobenzaldehído (5,0 g, 27 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la reacción se inactivó con HCl 3 N y se extrajo con Et_2O (3 x 120 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5% /Hex) dio 5,1 g (74%) de 1-(4-bromofenil)-hexan-1-ol.

Etapa 2. Protección del alcohol en forma de su MPM éter

Se añadió hidruro sódico (60% en peso en aceite, 0,95 g, 23,8 mmol) a una solución del alcohol de la etapa 1 (5,11 g, 19,9 mmol) en THF y DMF (2:1, 20 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h a 0 ºC, se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (3,23 ml, 23,8 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta. La reacción después se calentó a 80 ºC. Después de 17 h, la reacción se dejó enfriar a ta, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 2%/Hex) dio 7,02 g (94%) del compuesto del título.

Preparación 2

5-Clorometiltiofeno-2-carboxilato de isopropilo

Etapa 1. Preparación del éster de bis-isopropilo

Se añadieron DBU (31,3 ml, 209 mmol) y 2-yodopropano (20,9 ml, 209 mmol) a una solución de ácido tiofeno-2,5-dicarboxílico (6,0 g, 34,9 mmol) en acetona (60 ml) a ta en atmósfera de nitrógeno. Después de 21 h a ta, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 7,59 g (85%) del diéster.

Etapa 2. Reducción del éster de hidroximetilo

Se añadió borohidruro sódico (3,36 g, 88,8 mmol) a una solución del diéster (7,59 g, 29,6 mmol) en CH_2Cl_2/MeOH (1:1, 100 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación a ta durante una noche. Después de 20,5 h a ta, la reacción se concentró al vacío y después añadió HCl acuoso 0,5 N (100 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 5% → 60%/Hex, gradiente) dio 738 mg (12%) del alcohol.

Etapa 3. Conversión del alcohol en el cloruro

Se añadieron secuencialmente y gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,67 ml, 8,1 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12,2 mmol) a una solución del alcohol (696 mg, 3,48 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó en agitación durante una noche a ta. Después de 17 h, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice (EtOAc al 5%/Hex) dio 664 mg (87%) del compuesto del título.

Preparación 3

5-Aliltiofeno-2-carboxilato de metilo

Etapa 1. Preparación del éster de metilo

Se añadió cloruro de acetilo (6,9 ml, 96,6 mmol) a una solución de ácido 5-bromo-2-tiofenocarboxílico (4,0 g, 19,3

mmol) en metanol (30 ml) a ta. Después de 17 h a ta, la reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h para dirigirla hacia su finalización. Después, la reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío para retirar el metanol. Se añadió NH_4Cl acuoso saturado (120 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3,57 g (84%) del éster de metilo deseado en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa 2. Alilación del bromotiofeno

Se añadió cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en Et_2O, 8,9 ml, 17,8 mmol) a una solución del bromuro de la etapa 1 (3,56 g, 16,1 mmol) en THF (10 ml) a - 40 ºC en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a - 40 ºC durante 1 h, después se añadieron secuencialmente cianuro de cobre (I) (144 mg, 1,61 mmol) y bromuro de alilo (3,0 ml, 35,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a - 40 ºC durante 1 h, después se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5%/Hex) dio 2,45 g (83%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido que solidificó después de un periodo de reposo.

Preparación 4

1-(1-(4-Metoxibenciloxi-heptil)-4-bromobenceno

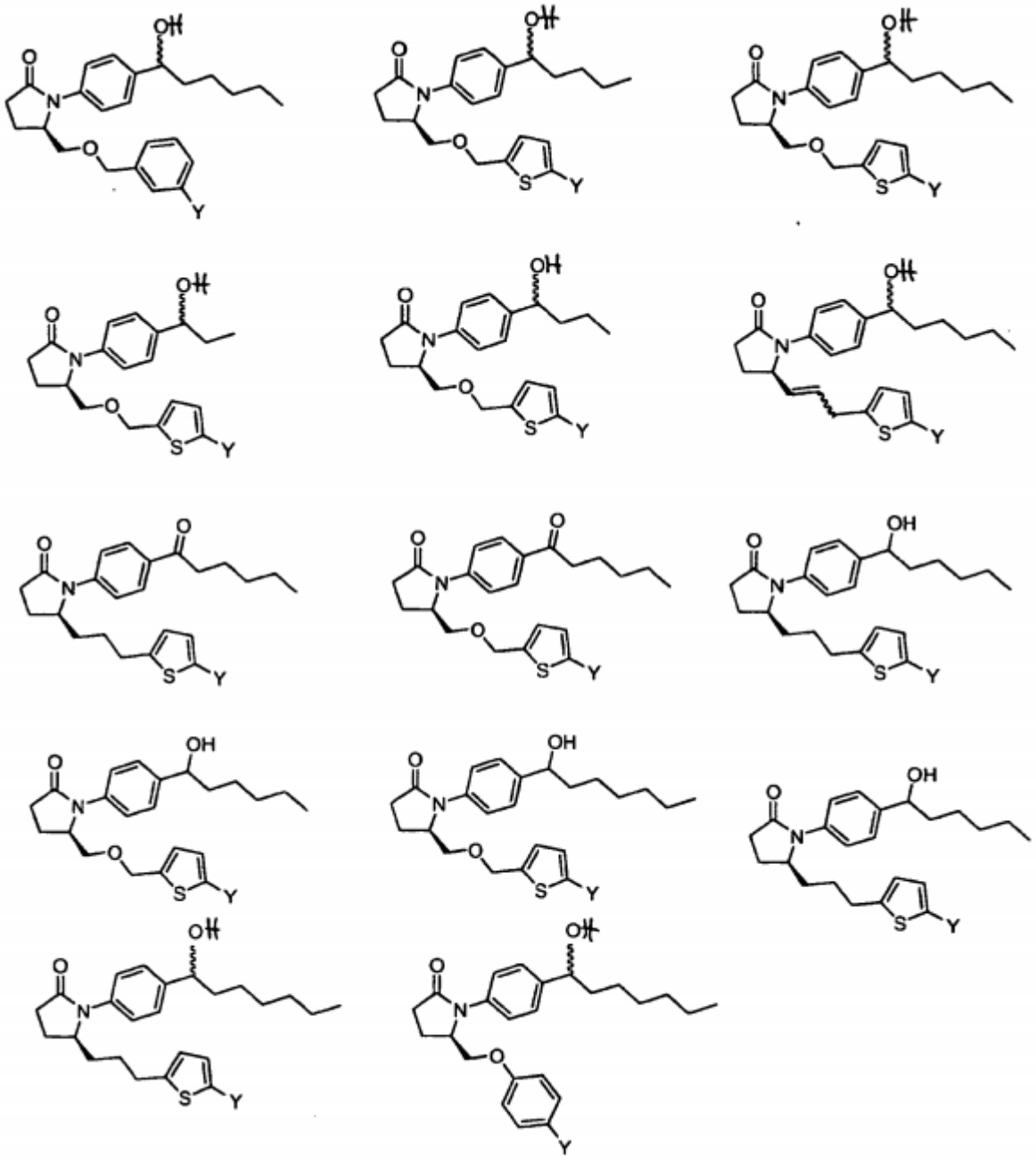
Etapa 1. Adición de hexil Grignard a 4-bromobenzaldehído

Se añadió bromuro de n-hexil magnesio (2,0 M en Et_2O, 27 ml, 54 mmol) a una solución de 4-bromobenzaldehído (5,0 g, 27 mmol) en THF (20 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 h a 0 ºC, la reacción se inactivó lentamente con HCl 3 N (20 ml) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 5% → 10% /Hex) dio 5,6 g (76%) de 1-(4-bromofenil)-heptan-1-ol.

Etapa 2. Protección del alcohol en forma de su MPM éter

Se añadió hidruro sódico (60% en peso en aceite, 0,991 g, 24,8 mmol) a una solución del alcohol de la etapa 1 (5,6 g, 20,6 mmol) en THF y DMF (2:1, 30 ml) a 0 ºC en atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min a 0 ºC, la reacción se dejó calentar a ta y se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (3,4 ml, 25,0 mmol). La reacción después se calentó a 80 ºC. Después de 18 h a 80 ºC, la reacción se dejó enfriar a ta, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se concentró al vacío. El resto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (75 ml), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 2%/Hex) dio 7,5 g (93%) del compuesto del título.

Los ejemplos no limitantes, ejemplares de los compuestos útiles de acuerdo con la presente divulgación incluyen los siguientes compuestos.



Ejemplo de Composición:

Una composición que comprende un compuesto que se ha enumerado anteriormente, en la que dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

Ejemplos de Medicamento:

Uso de un compuesto que se ha enumerado anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular en un mamífero.

Uso de un compuesto que se ha enumerado anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la calvicie en un mamífero.

Un medicamento que comprende un compuesto que se ha enumerado anteriormente, en el que dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

Ejemplo de Kit:

Un kit que comprende una composición que comprende un compuesto que se ha enumerado anteriormente, un envase e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular.

Un kit que comprende una composición que comprende un compuesto que se ha enumerado anteriormente, un envase e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento de la calvicie.

Para el tratamiento del glaucoma, se contempla el tratamiento de combinación con las siguientes clases de fármacos:

β-Bloqueadores (o antagonistas β-adrenérgicos) que incluyen carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemihidrato de timolol, maleato de timolol, antagonistas β1-selectivos tales como betaxolol y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

Agonistas Adrenérgicos que incluyen

agonistas adrenérgicos no selectivos tales como borato de epinefrina, hidrocloruro de epinefrina y dipivefrina y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

agonistas adrenérgicos α_2-selectivos tales como apraclonidina, brimonidina y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica que incluyen acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

Agonistas Colinérgicos que incluyen

agonistas colinérgicos de actuación directa tales como carbacol, hidrocloruro de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, pilocarpina y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

inhibidores de la colinesterasa tales como demecario, ecotiofato, fisostigmina y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

Antagonistas del Glutamato y otros agentes neuroprotectores tales como bloqueadores del canal de Ca^{2+} tales como memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofano, detrometorfano, CGS-19755, dihidropiridinas, verapamilo, emopamilo, benzotiazepinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 y fármacos relacionados, fluspirileno, eliprodilo, ifenprodilo, CP-101,606, tibalosina, 2309BT y 840S, flunarizina, nicardipina, nifedimpina, nimodipina, bamidipina, verapamilo, lidofiazina, lactato de prenilamina, amilorida y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

Prostamidas tales como bimatoprosto sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

Prostaglandinas que incluyen travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidro-cloprostenol, unoprostona de isopropilo, latanoprost y similares.

Cannabinoides que incluyen agonistas de CB1 tales como WIN-55212-2 y CP-55940 y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para el tratamiento de las enfermedades que afectan al ojo incluyendo el glaucoma, estos compuestos se pueden administrar por vía tópica, por vía periocular, por vía intraocular o por cualquier otro medio eficaz conocido en la técnica.

Además del tratamiento del glaucoma, se cree que los agonistas selectivos de la prostaglandina EP_2 tienen varios usos médicos. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de América Nº 6.437.146 enseña el uso de agonistas selectivos de la prostaglandina EP_2 "para tratar o prevenir la inflamación y el dolor en las articulaciones y en los músculos (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), afección inflamatoria de la piel (por ejemplo, quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, etc.), afección ocular inflamatoria (por ejemplo, conjuntivitis, etc.), trastorno pulmonar en el que está implicada la inflamación (por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad del cuidador de palomas, pulmón de agricultor, etc.), afección del tracto gastrointestinal asociada con inflamación (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Chrohn, gastritis atrófica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y tumescencia después de cirugía o lesión, pirexia, dolor y otras afecciones asociadas con la inflamación, enfermedad alérgica, lupus sistémico eritematoso, escleroderma, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes de tipo I, complicación diabética (microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, etc.), síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveítis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer, disfunción renal (nefritis, síndrome nefrítico, etc.),

disfunción hepática (hepatitis, cirrosis, etc.), disfunción gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria del intestino, etc.) shock, enfermedad ósea caracterizada por un metabolismo óseo anormal tal como osteoporosis (en especial, osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteoliosis, hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (en especial, urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis proliferativa mesangial, edema (por ejemplo, edema cardiaco, edema cerebral, etc.), hipertensión tal como hipertensión maligna o similar, tensión premenstrual, cálculo urinario, oliguria tal como la causada por insuficiencia aguda o crónica, hiperfosfaturia o similares."

La Patente de los Estados Unidos de América Nº 6.710.072 enseña el uso de agonistas de EP2 para tratar o prevenir "osteoporosis, estreñimiento, trastornos renales, disfunción sexual, calvicie, diabetes, cáncer y trastorno de la regulación inmune de diversas enfermedades patofisiológicas que incluyen infarto agudo de miocardio, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva y angina de pecho."

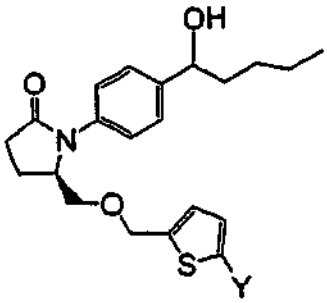
Estos compuestos también se pueden usar para tratar o prevenir afecciones que afectan a la parte posterior del ojo incluyendo maculopatías/degeneración de la retina tales como degeneración macular no exudativa relacionada con la edad (ARMD), degeneración macular exudativa relacionada con la edad (ARMD), neovascularización coroidal, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, corioretinopatía serosa central, edema macular cistoide y edema macular diabético; uveítis/retinitis/coroiditis tales como epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigonada, enfermedades infecciosas (sífilis, lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de mancha blanca evanescente múltiple (MEWDS), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi- Harada; enfermedades vasculares/enfermedades exudativas tales como enfermedad oclusiva arterial retiniana, oclusión de la vena retiniana central, coagulopatía intravascular diseminada, oclusión de la rama venosa retiniana, cambios del fondo hipertensores, síndrome isquémico ocular, microaneurismas arteriales retinianos, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión de la vena hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de la arteria retiniana central, oclusión de la rama de arterial retiniana, enfermedad de la arteria carótida (CAD), angeítis de rama escarchada, retinopatía de células estrelladas y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Eales; afecciones traumáticas/quirúrgicas tales como oftalmia simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, trauma, afecciones causadas por láser, afecciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos tales como retinopatía vítrea proliferativa y de las membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos tales como histoplasmosis ocular, toxocariasis ocular, síndrome de presunta histoplasmosis ocular (POHS), endoftalmitis, toxoplasmosis, enfermedades retinianananas asociadas con la infección por VIH, enfermedad coroidal asociada con la infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con la infección por VIH, retinitis vírica, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana exterior progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa y miasis; trastornos genéticos tales como retinitis pigmentosa, trastornos sistémicos con distrofias retinianananas asociadas, ceguera nocturna estacionaria congénita, distrofias del cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio del pigmento retiniano, retinosquisis ligada a X, distrofia del fondo de Sorsby, maculopatía concéntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, y pseudoxantoma elasticum; desgarros/agujeros retinianos tales como desprendimiento de retina, agujero macular y desgarro retiniano gigante; tumores tales como enfermedad retiniana asociada con tumores, hipertrofia congénita del epitelio del pigmento retiniano, melanoma uveal posterior, hemangioma coroidal, osteoma coroidal, metástasis coroidal, hamartoma combinado de la retina y del epitelio del pigmento retiniano, retinoblastoma, tumores vasoproliterativos del fondo ocular, astrocitoma retiniano y tumores linfoides intraoculares; y misceláneos otras enfermedades que afectan a la parte posterior del ojo tales como coroidopatía interior puntiforme, epiteliopatía pigmentaria placoide multifocal posterior aguda, degeneración retiniana miópica y epitelitis aguda del pigmento retiniano. Preferentemente, la enfermedad o la afección es retinitis pigmentosa, retinopatía vítrea proliferativa (PVR), degeneración macular relacionada con la edad (ARMD), retinopatía diabética, edema macular diabético, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, uveítis o retinitis por citomegalovirus.

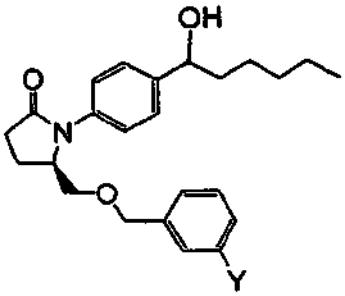
Estos compuestos también son útiles en el tratamiento del asma.

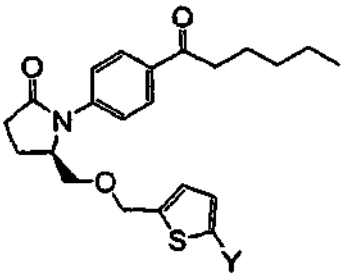
Una persona con experiencia habitual en la materia entiende el significado de la estereoquímica asociada con las características estructurales de cuña rayada/cuña contínua. Por ejemplo, un libro de texto de introducción a la química orgánica (Francis A. Carey, Organic Chemistry, Nueva York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) indica que "una cuña indica un enlace que viene del plano del papel hacia el observador" y que la cuña rayada, indicada como una "línea discontinua", "representa un enlace que retrocede desde el observador." A menos que la estereoquímica esté representada de forma explícita, una estructura pretende incluir cada estereoisómero posible, tanto puro como en cualquier mezcla posible. A menos que la estereoquímica esté representada de forma explícita, una estructura pretende incluir cada estereoisómero posible, tanto puro como en cualquier mezcla posible.

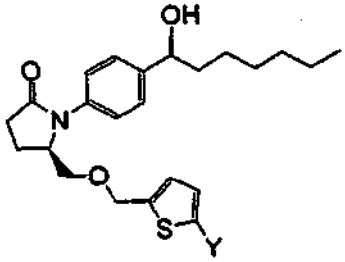
REIVINDICACIONES

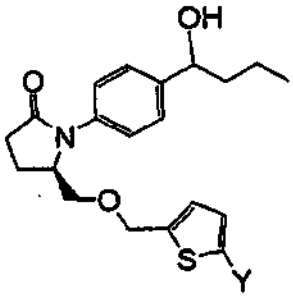
1. Un compuesto representado por una de las siguientes fórmulas o por una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

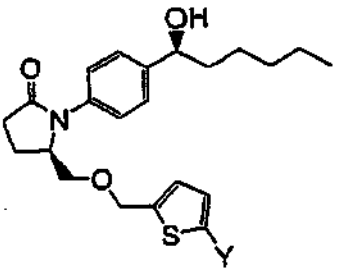


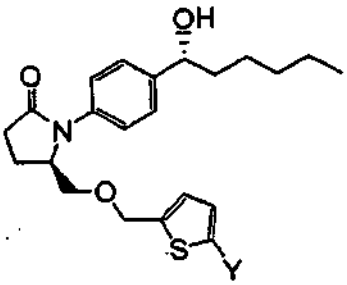


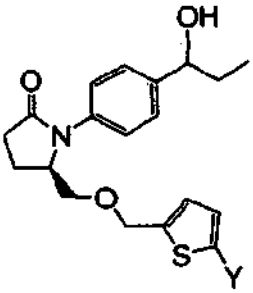


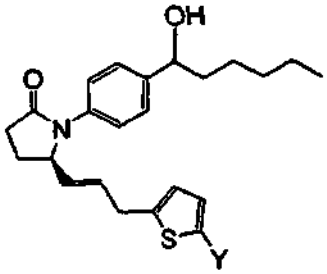


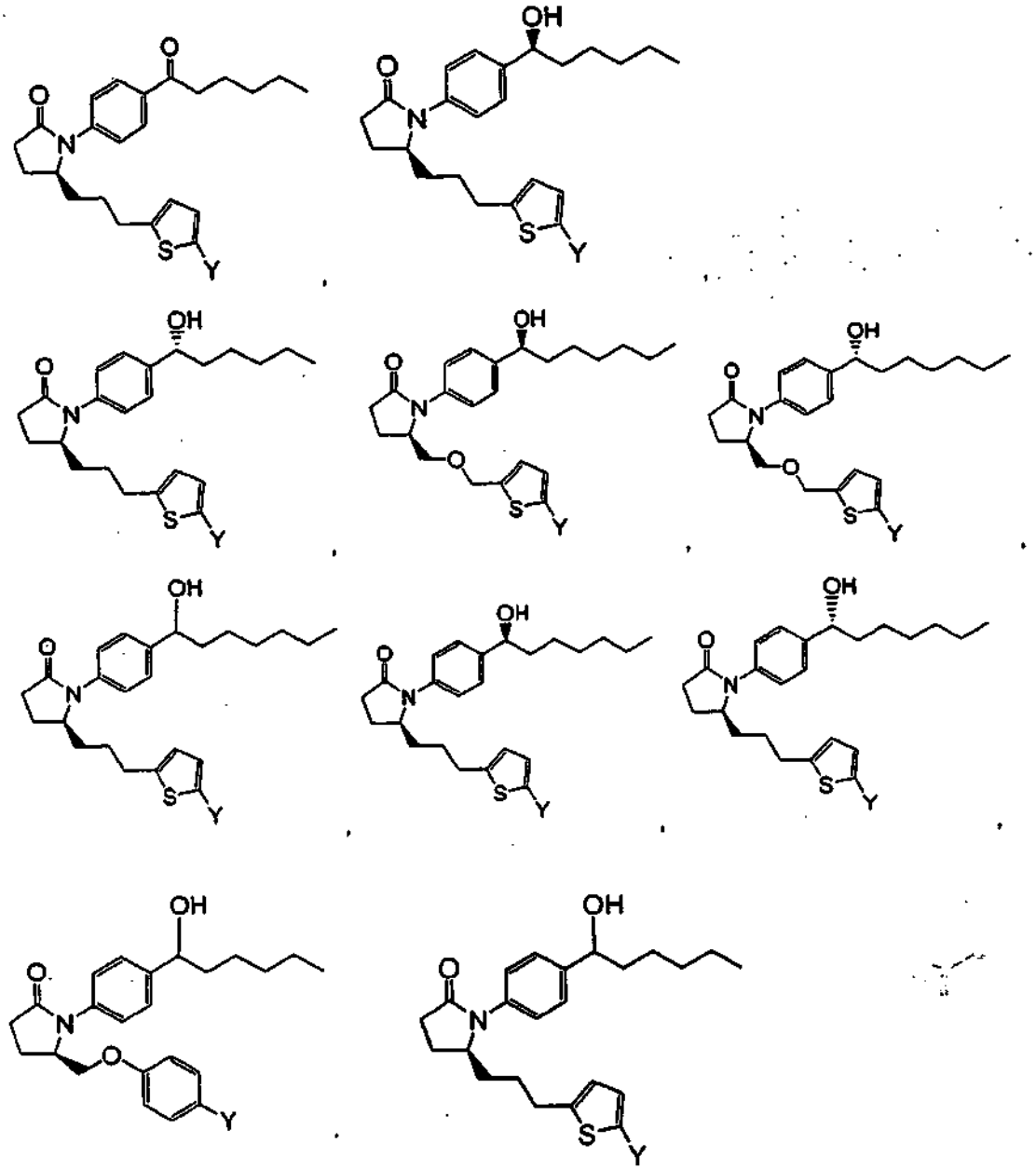


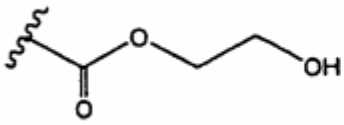
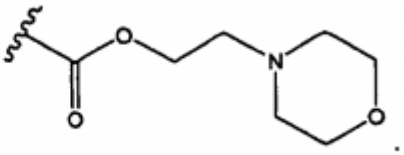




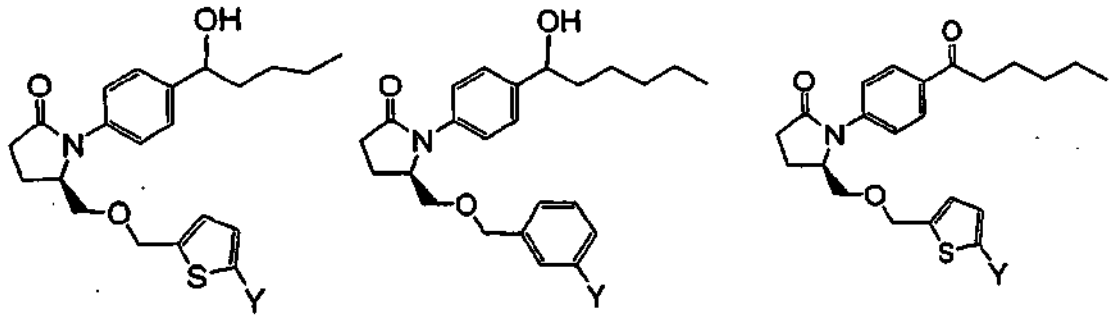




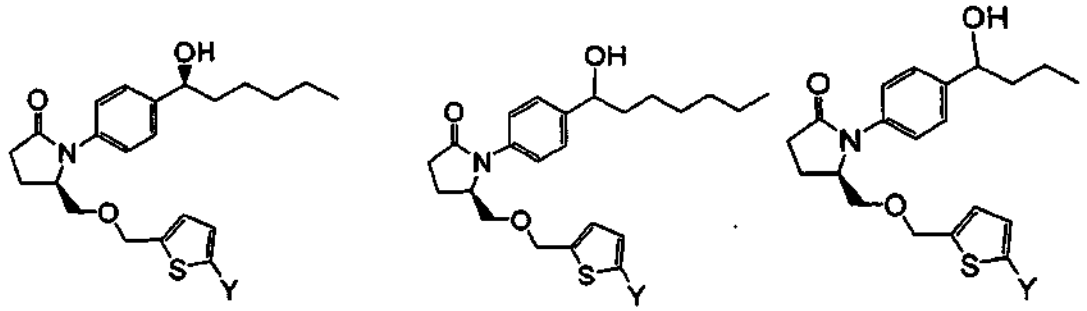


en las que Y es  o  .

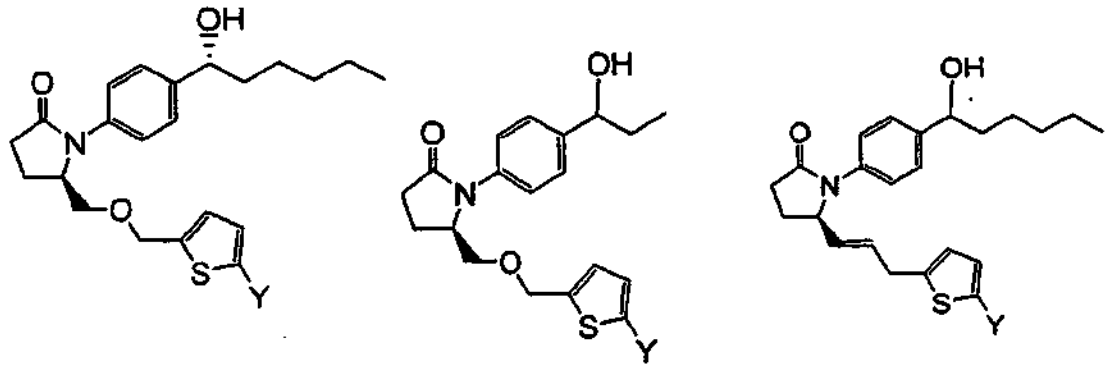
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por una de las siguientes fórmulas o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



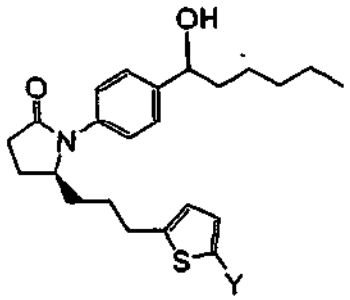
3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por una de las siguientes fórmulas o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por una de las siguientes fórmulas o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

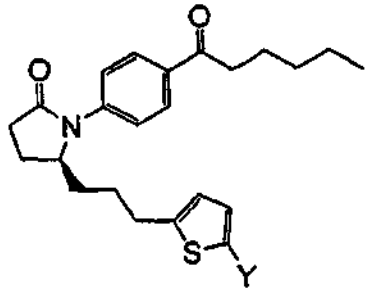


5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

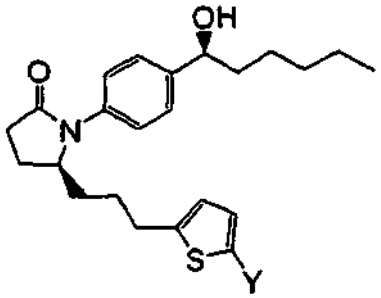


6 Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal

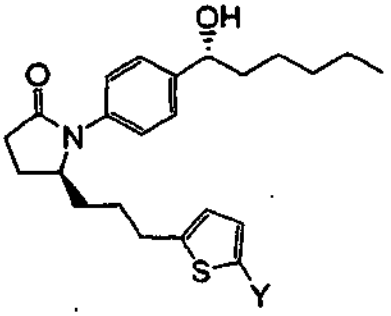
farmacéuticamente aceptable del mismo:



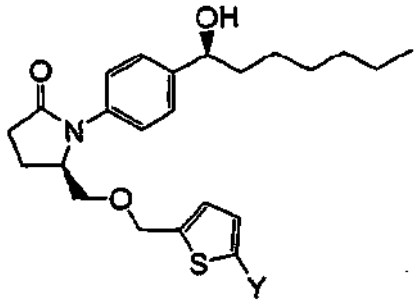
7 Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



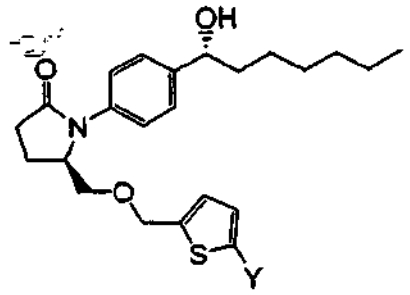
8. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



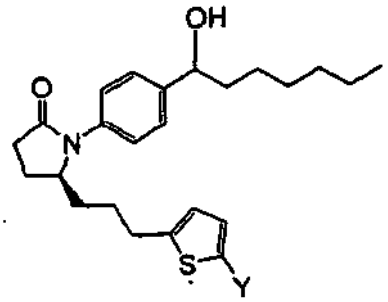
9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



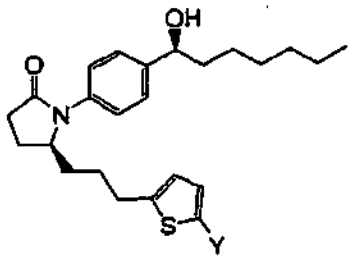
10. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



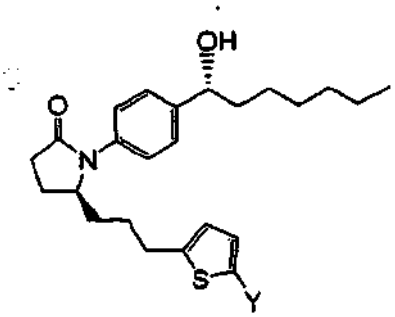
11. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



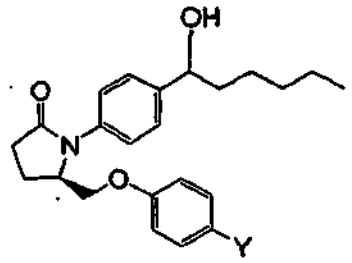
12. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



13. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



14. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 para uso en el tratamiento de la calvicie.