

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 920**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5575** (2006.01)

**A61K 31/559** (2006.01)

**C07C 405/00** (2006.01)

**C07D 257/04** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008 E 08781152 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2170345**

54 Título: **Ciclopentanos sustituidos terapéuticos para reducir la presión intraocular**

30 Prioridad:

**03.07.2007 US 947904 P**

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

**25.04.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OLD, DAVID, W.;  
NGO, VINH, X.;  
HOLOBOSKI, MARK y  
POSNER, MARI, F.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 401 920 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

Ciclopentanos sustituidos terapéuticos para reducir la presión intraocular

## Referencia cruzada

5 Esta solicitud reivindica los beneficios de la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 60/947.904, presentada el 3 de julio de 2007.

## Antecedentes

Los agentes hipotensivos oculares son útiles en el tratamiento de diversas afecciones hipertensivas oculares, tales como episodios hipertensivos oculares de trabeculectomía post-quirúrgica y post-láser, glaucoma, y como adyuntos prequirúrgicos.

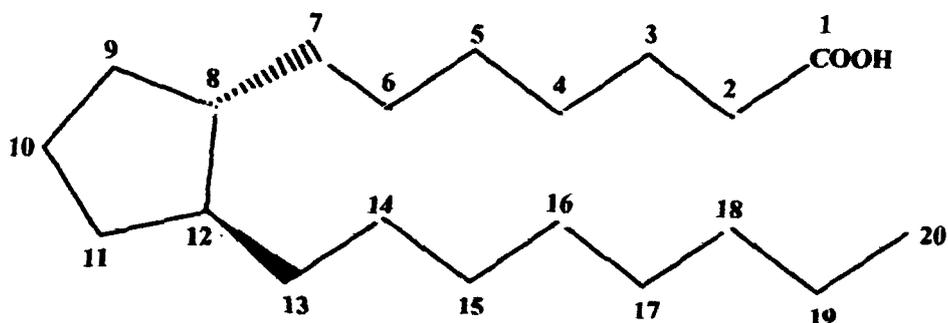
10 El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por una presión intraocular incrementada. En base a su etiología, el glaucoma ha sido clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o bien de cierre angular agudo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

15 Las causas subyacentes del glaucoma primario no se conocen aún. La tensión intraocular incrementada es debida a la obstrucción del flujo hacia el exterior 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 obstruido. En el glaucoma de cierre angular agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la red trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris contra el ángulo, y puede producir bloqueo pupilar y precipitar así un ataque agudo.  
20 Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma de cierre angular agudo, de diversos grados de gravedad.

El glaucoma secundario es causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior, y posteriormente, hacia el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape acuoso, causando sinequia posterior completa en el bombé del iris, y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena retinal central, trauma en el ojo, procedimientos operativos y hemorragia intraocular.  
25

Considerando todos los tipos en conjunto, el glaucoma se produce en aproximadamente 2% de todas las personas mayores de 40 años, 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 de  $\beta$ -adrenorreceptores han sido tradicionalmente los fármacos de elección para tratar el glaucoma.  
30

Ciertos eicosanoides y sus derivados están actualmente disponibles en el mercado para uso en el tratamiento del glaucoma. 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 proanoico, que tiene la siguiente fórmula estructural:  
35

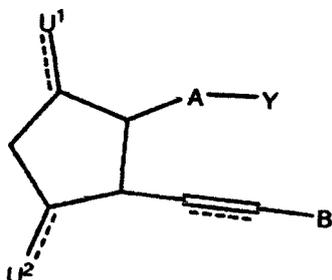


Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y sustituyentes que llevan en el anillo alicíclico de la cadena principal de ácido proanoico. Una clasificación adicional se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral, indicada por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [p.ej., prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)], y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico, indicada por  $\alpha$  o  $\beta$  [p.ej., prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\beta$</sub> )].  
40

La solicitud de patente internacional WO-A-2006/076370 describe derivados de prostaglandina para uso en el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma.

**Descripción de la invención**

En la presente memoria se describen compuestos que tienen la fórmula



en la que una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;

- 5 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

A es  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , o  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3 o 4, y en donde 1  $-CH_2-$  puede ser reemplazado por S o O, y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

U<sup>1</sup> y U<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de  $-H$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  y  $-CN$ ; y

B es arilo o heteroarilo.

Estos compuestos son útiles para el tratamiento del glaucoma y la reducción de presión intraocular. El compuesto es incorporado en una forma de dosificación o un medicamento y administrado al mamífero, tal como una persona, necesitado del mismo. Por ejemplo, una composición líquida se puede administrar como unas gotas para los ojos, o una forma de dosificación sólida o líquida también se puede administrar por vía oral. Otros tipos de formas de dosificación y medicamentos son bien conocidos en la técnica, y también se pueden usar aquí.

Otra realización es una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, en donde dicha composición es un líquido que es oftalmológicamente aceptable.

20 Otra realización es un medicamento que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, en donde dicho medicamento es un líquido que es oftalmológicamente aceptable.

Otra realización es un compuesto descrito en la presente memoria para el uso en el tratamiento del glaucoma o presión intraocular elevada en un mamífero.

25 Otra realización es un kit que comprende una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, un recipiente, e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento del glaucoma o presión intraocular elevada.

Los métodos de formulación de compuestos tales como los descritos en la presente memoria para preparaciones oftálmicas y otras preparaciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos N° 10/599.046, presentada el 18 de septiembre de 2006, describe métodos de formulación típicos.

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

35 A menos que se indique de otro modo, la referencia a un compuesto debe ser interpretada de manera amplia, para incluir sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, formas sólidas alternativas, complejos no covalentes, y combinaciones de los mismos, de una entidad química de la estructura representada o nombre químico.

Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto parental que es adecuado para la administración a un animal o ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que puede formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que es convertido en un ácido o sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tal como un ácido o base conjugado, asociadas con uno o más contraiones correspondientes. Las sales se pueden formar a partir de, o incorporar, uno o más grupos ácidos desprotonados (p.ej., ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (p.ej., aminas), o ambos (p.ej. iones dipolares).

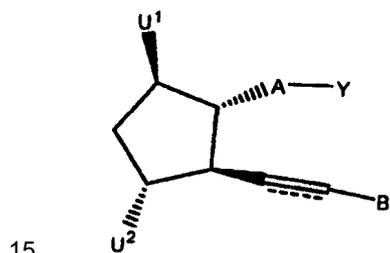
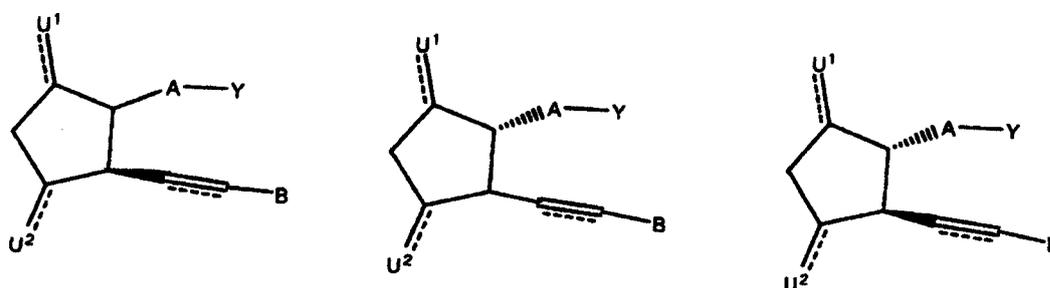
Los tautómeros son isómeros que están en rápido equilibrio uno con el otro. Por ejemplo, los tautómeros pueden estar relacionados por transferencia de un protón, átomo de hidrógeno o ión hidruro.

A menos que se represente explícitamente la estereoquímica, una estructura pretende incluir cada posible estereoisómero, tanto puro como en cualquier posible mezcla.

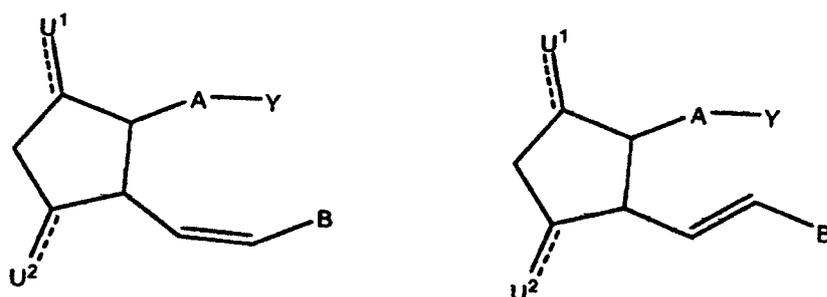
- 5 Las formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes de las que pueden resultar de practicar los procedimientos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes tipos de formas sólidas amorfas, vidrios, y similares.

- 10 Los complejos no covalentes son complejos que se pueden formar entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no implican una interacción por unión covalente entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Puede haber o no una relación específica entre el compuesto y las especies químicas adicionales. Los ejemplos podrían incluir solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga, y similares.

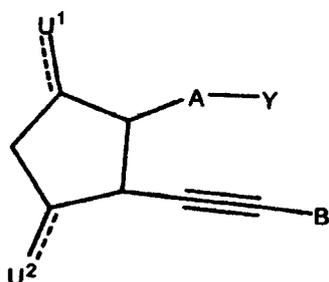
Dado que los compuestos tienen varios estereocentros potenciales, son posibles varios estereoisómeros. Por lo tanto, los compuestos tales como los que tienen las estructuras mostradas a continuación están contemplados.



Los enlaces dobles pueden ser cis o trans. Por lo tanto, los compuestos acordes con las representaciones estructurales mostradas a continuación están contemplados.



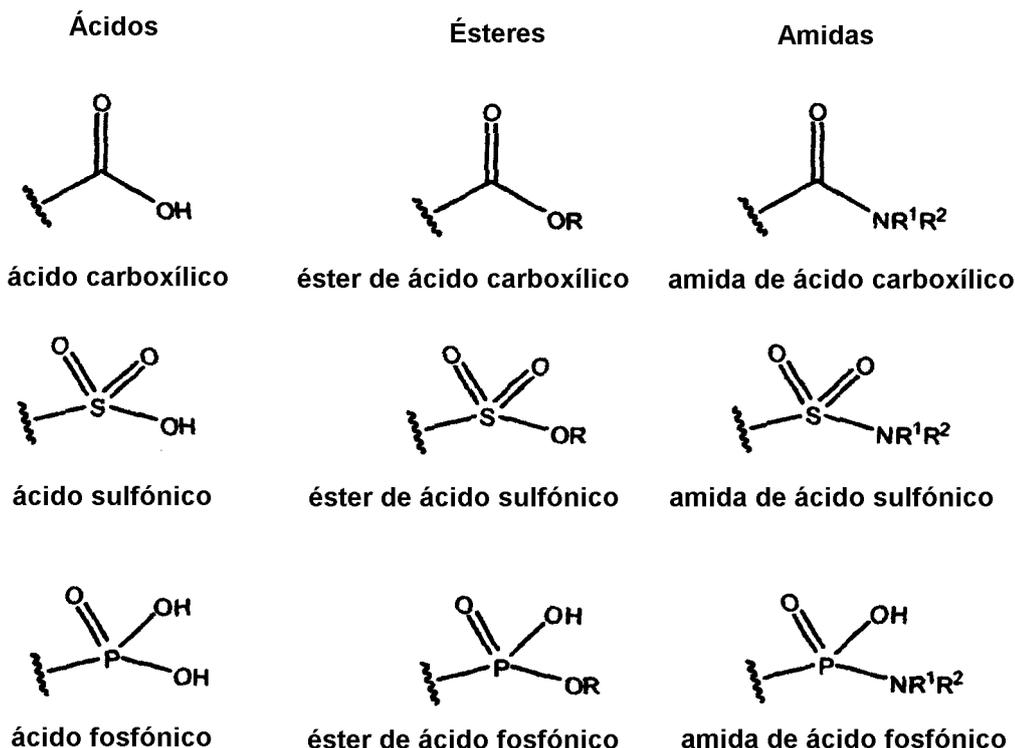
- 20 Dado que una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace, los compuestos acordes con la fórmula mostrada a continuación también están contemplados.



Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo. Para los fines de esta descripción, Y está limitado a de 0 a 14 átomos de carbono y cualesquiera átomos de hidrógeno necesarios.

- 5 Un grupo funcional ácido orgánico es un grupo funcional ácido en una molécula orgánica. Los grupos funcionales ácido orgánico pueden comprender un óxido de carbono, azufre o fósforo. Por tanto, en ciertos compuestos, Y es un grupo funcional ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfónico.

Los ésteres o amidas de grupos funcionales orgánicos son grupos carbonilo unidos directamente a un átomo de nitrógeno u oxígeno. Así, se representan a continuación ésteres o amidas de grupos funcionales ácido carboxílico, ácido sulfónico y ácido fosfónico.



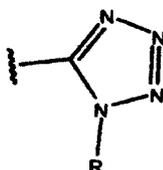
- 10 Una amida puede tener también un resto  $-SO_2-$ . Por ejemplo la amida  $-CONHSO_2R^3$ , en donde  $R^3$  es un hidrocarbilo de 1 a 14 átomos de carbono, está contemplada.  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrocarbilo, sujeto a la restricción de que Y no puede tener más que 14 átomos de carbono.

Un éter de hidroximetilo es  $-CH_2OR$ .

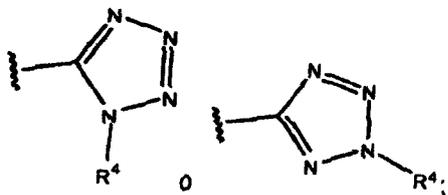
- 15 Un grupo funcional tetrazolilo no sustituido tiene dos formas tautoméricas, que pueden interconvertirse rápidamente en medios acuosos o biológicos, y son por tanto equivalentes una a la otra. Estos tautómeros se muestran a continuación.



- 20 Adicionalmente, si  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fenilo o bifenilo, también son posibles otras formas isoméricas del grupo funcional tetrazolilo, tales como la mostrada a continuación; el tetrazolilo no sustituido o sustituido con hidrocarbilo hasta  $C_{12}$  están considerados dentro del alcance del término "tetrazolilo".



En una realización, Y es  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{CONHSO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,

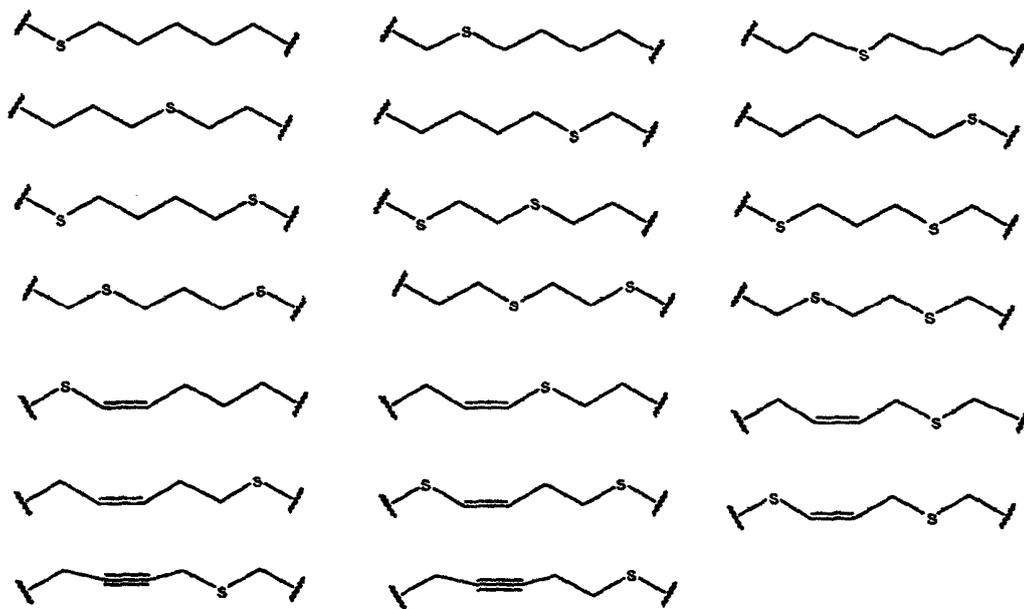


5 en donde  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  son independientemente H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenilo no sustituido, o bifenilo no sustituido, a condición de que Y no tenga más que 14 átomos de carbono.

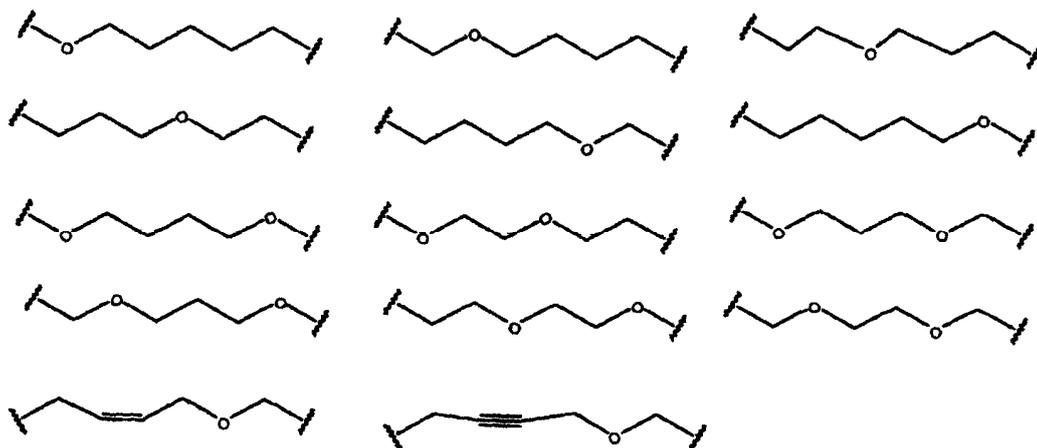
A es  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ , o  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_n-$ , en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y n es 1, 2, 3 o 4, y en donde 1  $-\text{CH}_2-$  puede ser reemplazado por S o O, y 1  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$  puede ser reemplazado por  $-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ .

10 Por tanto, A puede ser  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ , o  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ .

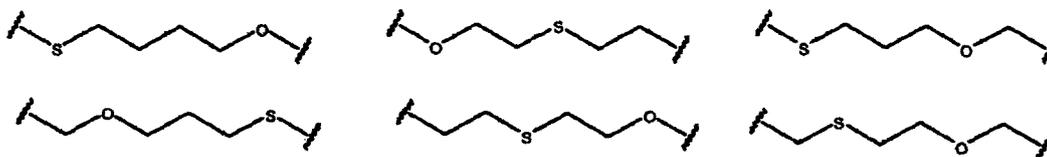
Alternativamente, A puede ser un grupo que está relacionado con uno de estos tres restos en que cualquier carbono está reemplazado por S o O. Por ejemplo, A puede ser un resto donde S reemplaza a uno o dos átomos de carbono, tal como uno de los siguientes.



15 Alternativamente, A puede ser un resto donde O reemplaza a uno o dos átomos de carbono, tal como uno de los siguientes.



Alternativamente, A puede tener un O reemplazando a un átomo de carbono y un S reemplazando a otro átomo de carbono, tal como uno de los siguientes.



5 Alternativamente, en ciertas realizaciones A es  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3 o 4, y en donde 1  $-CH_2-$  puede ser reemplazado por S o O, y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ . En otras palabras,

en una realización A comprende:

- 1) a) 1, 2, 3 o 4 restos  $-CH_2-$ , o  
 b) 0, 1 o 2 restos  $-CH_2-$  y  $CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ; y
- 10 2) Ar;
- p.ej.,  $-CH_2-Ar-$ ,  $-(CH_2)_2-Ar-$ ,  $-CH=CH-Ar-$ ,  $-C\equiv C-Ar-$ ,  $-CH_2-Ar-CH_2-$ ,  $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2Ar-CH=CH-$ ,  $CH_2Ar-C\equiv C-$ ,  $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$ ;

en otra realización A comprende:

- 1) a) O; y 0, 1, 2 o 3 restos  $-CH_2-$ ; o
- 15 b) O; y 0 o 1 restos  $-CH_2-$  y  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ; y
- 2) Ar;
- p.ej.,  $-O-Ar-$ ,  $-Ar-CH_2-O-$ ,  $-O-Ar-(CH_2)_2-$ ,  $-OAr-CH=CH-$ ,  $-O-Ar-C\equiv C-$ ,  $-O-CH_2-Ar-$ ,  $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ ,  $-O-CH_2Ar-CH=CH-$ ,  $-O-CH_2Ar-C\equiv C-$ ; o

en otra realización A comprende:

- 20 1) a) S; y 0, 1, 2 o 3 restos  $-CH_2-$ ; o
- b) S; y 0 o 1 restos  $-CH_2-$  y  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ; y
- 2) Ar;
- p.ej.,  $-S-Ar-$ ,  $-Ar-CH_2-S-$ ,  $-S-Ar-(CH_2)_2-$ ,  $-SAr-CH=CH-$ ,  $-S-Ar-C\equiv C-$ ,  $-S-CH_2-Ar-$ ,  $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$ ,  $-S-CH_2Ar-CH=CH-$ ,  $-S-CH_2Ar-C\equiv C-$ .

25 En otra realización, la suma de m y o es 2, 3 o 4, en donde un  $CH_2$  puede ser reemplazado por S o O y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ .

En otra realización, la suma de m y o es 3, en donde un  $CH_2$  puede ser reemplazado por S o O y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ .

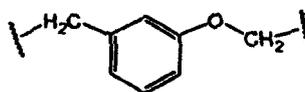
30 En otra realización, la suma de m y o es 2, en donde un  $CH_2$  puede ser reemplazado por S o O y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ .

En otra realización, la suma de m y o es 4, en donde un  $CH_2$  puede ser reemplazado por S o O y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ .

35 Interarileno o heterointerarileno se refiere a un anillo o sistema anular de arilo o un anillo o sistema anular de heteroarilo que conecta dos otras partes de una molécula, es decir, las dos partes están unidas al anillo en dos posiciones del anillo distintas. El interarileno o heterointerarileno puede ser sustituido o no sustituido. El interarileno o heterointerarileno no sustituido no tiene sustituyentes aparte de las dos partes de la molécula que conecta. El interarileno o heterointerarileno sustituido tiene sustituyentes además de las dos partes de la molécula que conecta.

40 En una realización, Ar es interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno, sustituidos o no sustituidos. En otra realización Ar es interfenileno (Ph). En otra realización A es  $-(CH_2)_2-Ph-$ . Los sustituyentes de Ar tienen cada uno de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 2 átomos de azufre, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, de 0 a 1 átomos de bromo, de 0 a 1 átomos de yodo, y de 0 a 10 átomos de hidrógeno.

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{-Ar-OCH}_2-$ . En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$ . En otra realización, Ph está unido en las posiciones 1 y 3, conocido de otro modo como *m*-interfenileno, tal como cuando A tiene la estructura mostrada a continuación.

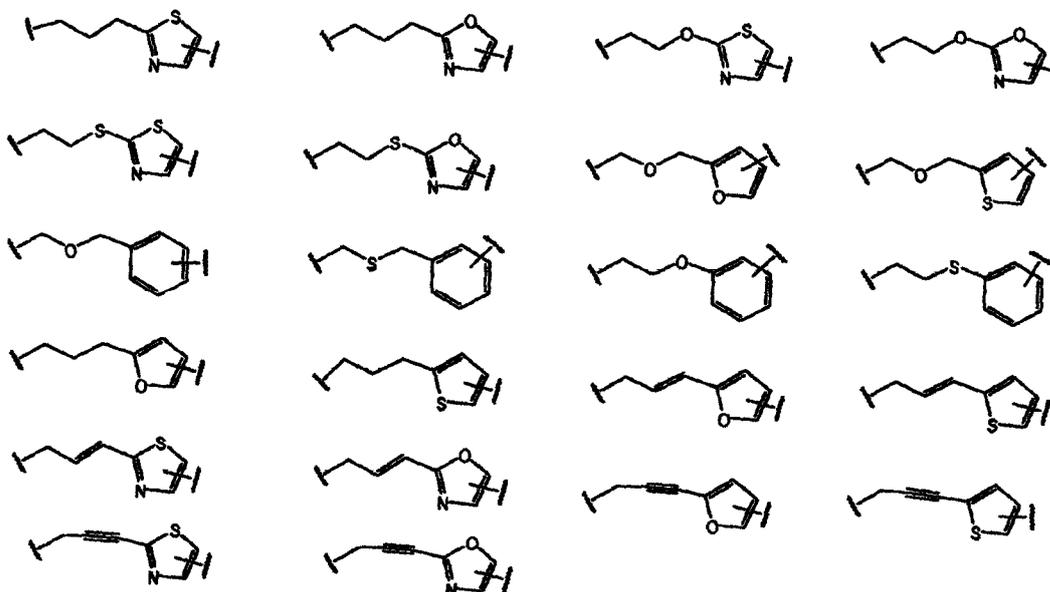


- 5 En otra realización A es  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$ , o  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ , en donde un  $-\text{CH}_2-$  puede ser reemplazado por S o O.

En otra realización A es  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$ , o  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ .

En una realización, Ar es tienilo.

- 10 En otras realizaciones, A tiene una de las siguientes estructuras.



En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar-}$ .

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar-}$ .

En otra realización A es  $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar-}$ .

- 15 En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{O(CH}_2)_4-$ .

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{S(CH}_2)_4-$ .

En otra realización A es  $-(\text{CH}_2)_6-$ .

En otra realización A es *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$ .

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3-$ .

- 20 En otra realización A es  $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2-$ .

En otra realización A es  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ .

En otra realización A es *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ .

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ .

En otra realización A es  $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2)_3-$ .

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$ , en donde Ph es interfenileno.

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$ , en donde mPh es *m*-interfenileno.

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4-$ .

En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , en donde Ar es 2,5-intertienileno.

5 En otra realización A es  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$ , en donde Ar es 2,5-interfurileno.

En otra realización A es (3-metilfenoxi)metilo.

En otra realización A es (4-but-2-iniloxi)metilo.

En otra realización A es 2-(2-etiltio)tiazol-4-ilo.

En otra realización A es 2-(3-propil)tiazol-5-ilo.

10 En otra realización A es 3-(metoximetil)fenilo.

En otra realización A es 3-(3-propilfenilo).

En otra realización A es 3-metilfenetilo.

En otra realización A es 4-(2-etil)fenilo.

En otra realización A es 4-fenetilo.

15 En otra realización A es 4-metoxibutilo.

En otra realización A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.

En otra realización A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.

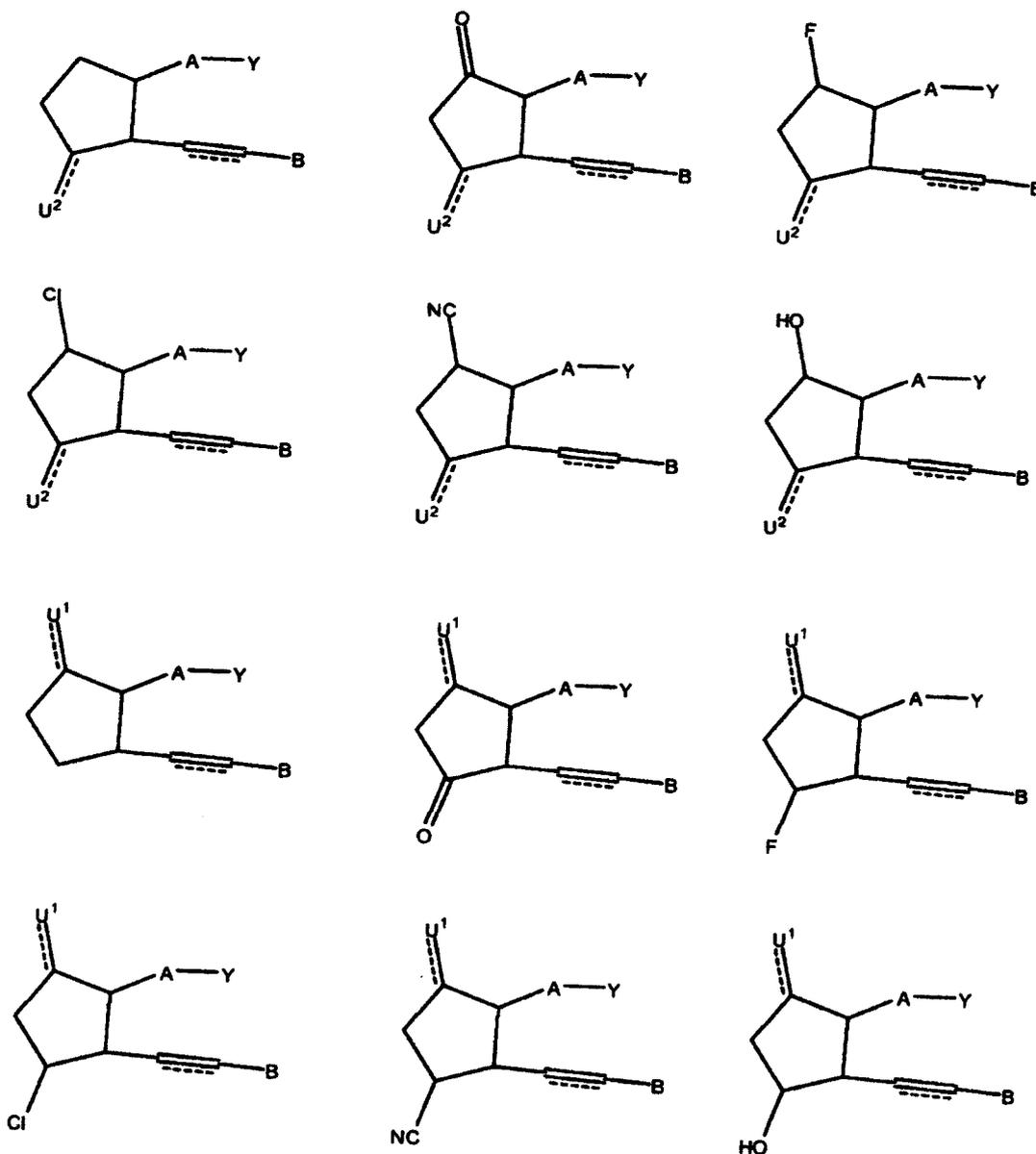
En otra realización A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.

En otra realización A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.

20 En otra realización A es 6-hexilo.

En otra realización A es (Z)-6-hex-4-enilo.

$\text{U}^1$  y  $\text{U}^2$  se seleccionan independientemente de -H, =O, -OH, -F, -Cl y -CN. Por tanto, los compuestos representados en las fórmulas estructurales mostradas a continuación están contemplados.



En una realización,  $U^1$  es Cl y  $U^2$  es OH.

B es arilo o heteroarilo sustituidos.

Arilo es un anillo o sistema anular aromático, tal como fenilo, naftilo, bifenilo.

- 5 Heteroarilo es arilo que tiene uno o más átomos de N, O o S en el anillo, es decir, uno o más carbonos del anillo están sustituidos por N, O y/o S. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, imidizolilo, indolilo.

- 10 Los sustituyentes de B tienen cada uno de 0 a 6 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 2 átomos de azufre, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, de 0 a 1 átomos de bromo, de 0 a 1 átomos de yodo, y de 0 a 14 átomos de hidrógeno.

Los sustituyentes en B pueden ser los mismos o diferentes. Por ejemplo, B podría tener 2 sustituyentes cloro, o B podría tener un sustituyente cloro y un sustituyente hidroximetilo.

- 15 Los sustituyentes de Ar y B son independientes, pero los tipos de sustituyentes contemplados son similares. Por tanto, sujetos a las restricciones descritas en la presente memoria (es decir, los límites en el número de átomos para un sustituyente), los ejemplos de sustituyentes para Ar y B incluyen:

Hidrocarbilo, que significa un resto que consiste en carbono e hidrógeno solamente, que incluye:

- a. alquilo, que significa hidrocarbilo que no tiene enlaces dobles ni triples, que incluye:
- alquilo lineal, p.ej., metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo,
  - alquilo ramificado, p.ej., *iso*-propilo, *t*-butilo y otros isómeros de butilo ramificados, isómeros de pentilo ramificados,
- 5
- cicloalquilo, p.ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
  - combinaciones de alquilo lineal, ramificado y/o cicloalquilo;
- b. alqueno, p.ej., hidrocarbilo que tiene 1 o más enlaces dobles, que incluye lineal, ramificado o cicloalqueno,
- 10
- c. alquino, p.ej., hidrocarbilo que tiene 1 o más enlaces triples, que incluye lineal, ramificado o cicloalquino;
- d. combinaciones de alquilo, alqueno y/o alquino.

alquilo-CN, tal como -CH<sub>2</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CN;

hidroxialquilo, es decir, alquilo-OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo;

sustituyentes éter, que incluyen -O-alquilo, alquil-O-alquilo;

- 15
- sustituyentes tioéter, que incluyen -S-alquilo, alquil-S-alquilo;

sustituyentes amina, que incluyen -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, -N-alquilo<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> (es decir, alquilo<sup>1</sup> y alquilo<sup>2</sup> son los mismos o diferentes, y ambos están unidos a N), alquilo-NH<sub>2</sub>, alquil-NH-alquilo, alquil-N-alquilo<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup>;

aminoalquilo, que significa alquil-amina, tal como aminometilo (-CH<sub>2</sub>-amina), aminoetilo;

sustituyentes éster, que incluyen -CO<sub>2</sub>-alquilo, -CO<sub>2</sub>-fenilo;

- 20
- otros sustituyentes carbonilo, que incluyen aldehídos; cetonas, tales como acilo  hidrocarbilo),

en particular, están contemplados los sustituyentes acetilo, propionilo, y benzoilo;

fenilo o fenilo sustituido;

fluorocarbonos o hidrofluorocarbonos tales como -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; y

-CN;

- 25
- también son posibles combinaciones de los anteriores, sujetas a las restricciones definidas;

Alternativamente, un sustituyente puede ser -F, -Cl, -Br o -I.

En particular, está contemplado como sustituyente el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Alternativamente, está contemplado el alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

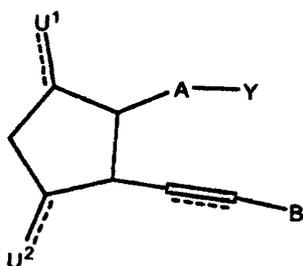
- 30
- Los sustituyentes deben ser lo suficientemente estables para ser almacenados en una botella a temperatura ambiente bajo una atmósfera normal durante al menos 12 horas, o suficientemente estables para ser útiles para cualquier fin descrito en la presente memoria.

- 35
- Si un sustituyente es una sal, por ejemplo de un ácido carboxílico o una amina, el contraión de dicha sal, es decir, el ión que no está unido covalentemente al resto de la molécula, no se cuenta para los fines del número de átomos pesados en un sustituyente. Así, por ejemplo, la sal -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup> es un sustituyente estable que consiste en 1 átomo de carbono y 2 átomos de oxígeno, es decir, el sodio no se cuenta. En otro ejemplo, la sal -NH(Me)<sub>2</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> es un sustituyente estable que consiste en 1 átomo de nitrógeno, tres átomos de carbono, y 7 átomos de hidrógeno, es decir, el cloro no se cuenta.

En una realización, B es fenilo o piridinilo sustituidos o no sustituidos.

En una realización los sustituyentes de B son Cl, F, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH o OH.

- 40
- Otra realización es un compuesto que tiene la fórmula



en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

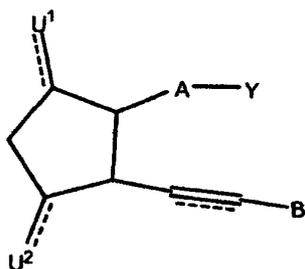
- 5 A es  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , o  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3 o 4, y en donde 1  $-CH_2-$  puede ser reemplazado por S o O, y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

U<sup>1</sup> y U<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de  $-H$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  y  $-CN$ ; y

- 10 B es arilo o heteroarilo,

a condición de que si U<sup>1</sup> es  $=O$ , U<sup>2</sup> no es  $-OH$  ni  $-H$ .

Otra realización es un compuesto que tiene la fórmula



en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;

- 15 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

A es  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , o  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3 o 4, y en donde 1  $-CH_2-$  puede ser reemplazado por S o O, y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

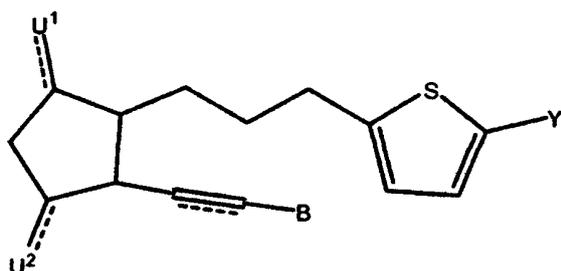
- 20

U<sup>1</sup> es  $-H$ ,  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  o  $-CN$ ;

U<sup>2</sup> es  $-H$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  o  $-CN$ ; y

B es arilo o heteroarilo.

Otra realización es un compuesto que tiene la fórmula



- 25

en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

U<sup>1</sup> y U<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de -H, =O, -OH, -F, -Cl y -CN; y

5 B es arilo o heteroarilo.

En otra realización U<sup>1</sup> es =O.

En otra realización U<sup>1</sup> es -H.

En otra realización U<sup>1</sup> es -OH.

En otra realización U<sup>1</sup> es -F.

10 En otra realización U<sup>1</sup> es -Cl.

En otra realización U<sup>1</sup> es -CN.

En otra realización U<sup>2</sup> es =O.

En otra realización U<sup>2</sup> es -H.

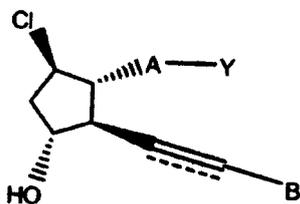
En otra realización U<sup>2</sup> es -OH.

15 En otra realización U<sup>2</sup> es -F.

En otra realización U<sup>2</sup> es -Cl.

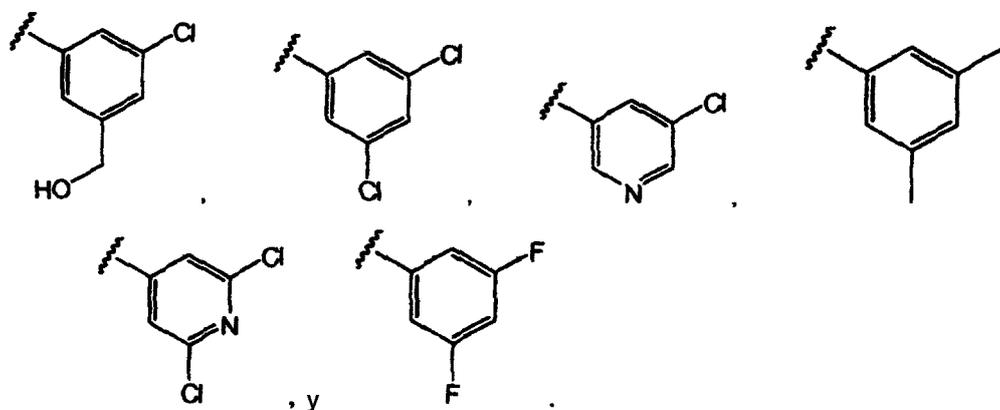
En otra realización U<sup>2</sup> es -CN.

Otra realización es un compuesto que tiene la fórmula

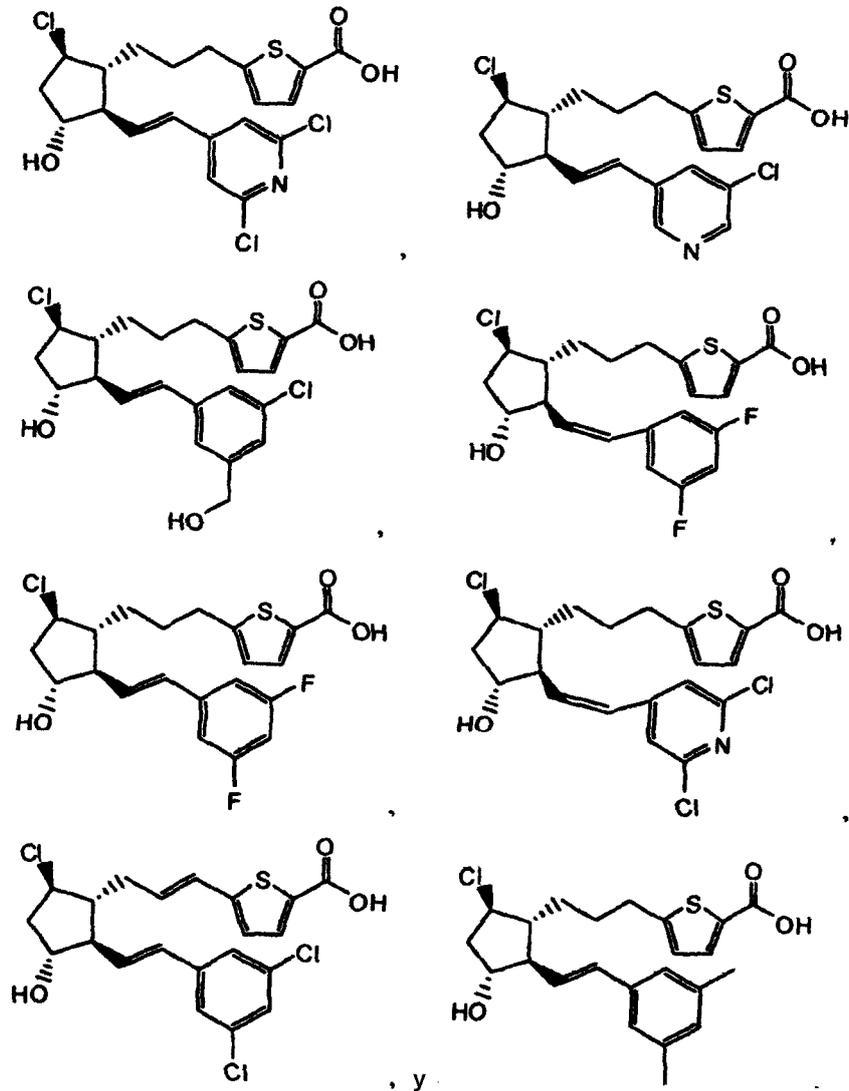


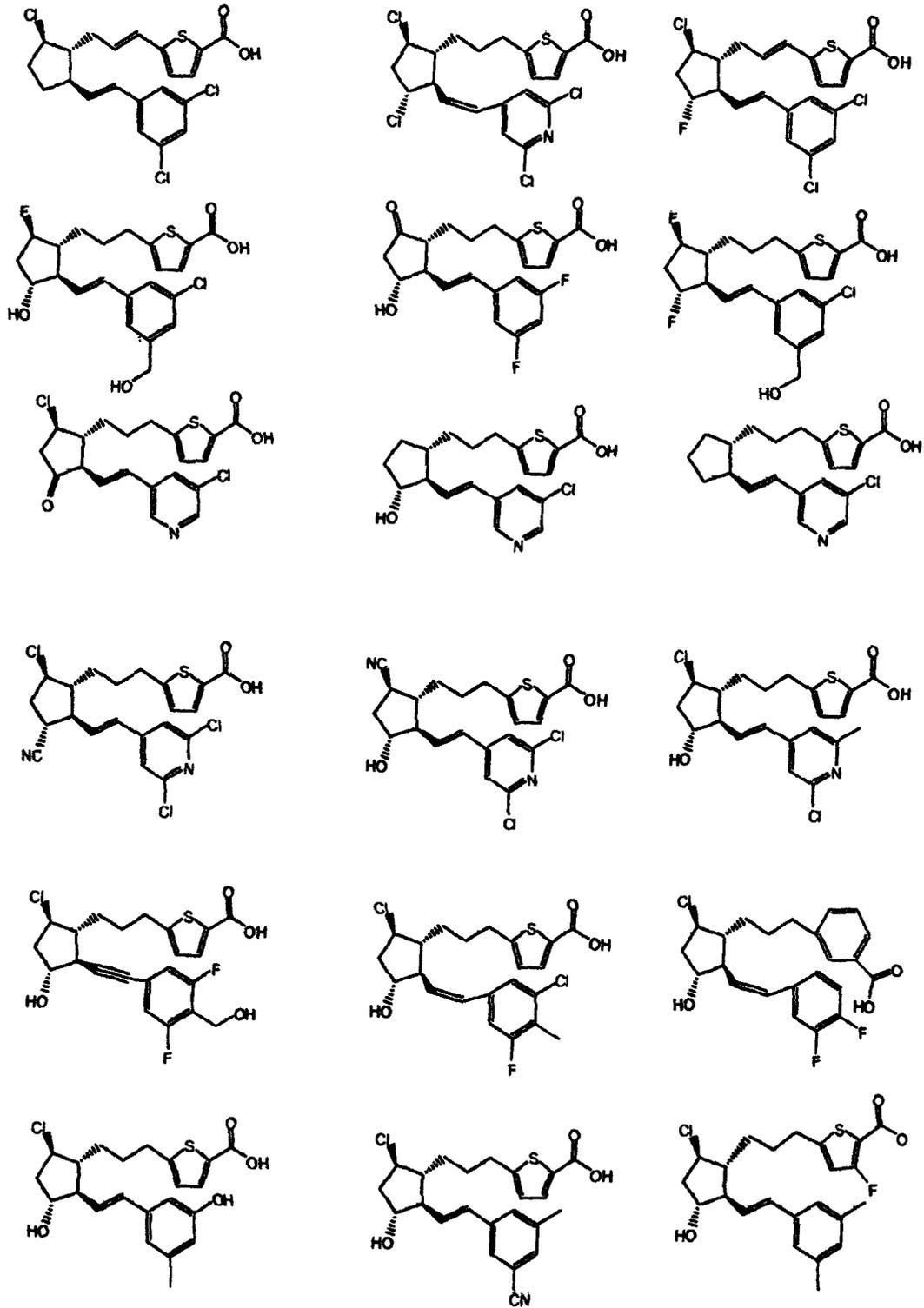
20 En otra realización, B está sustituido con sustituyentes seleccionados de F, Cl, alquilo C<sub>1-3</sub>, e hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

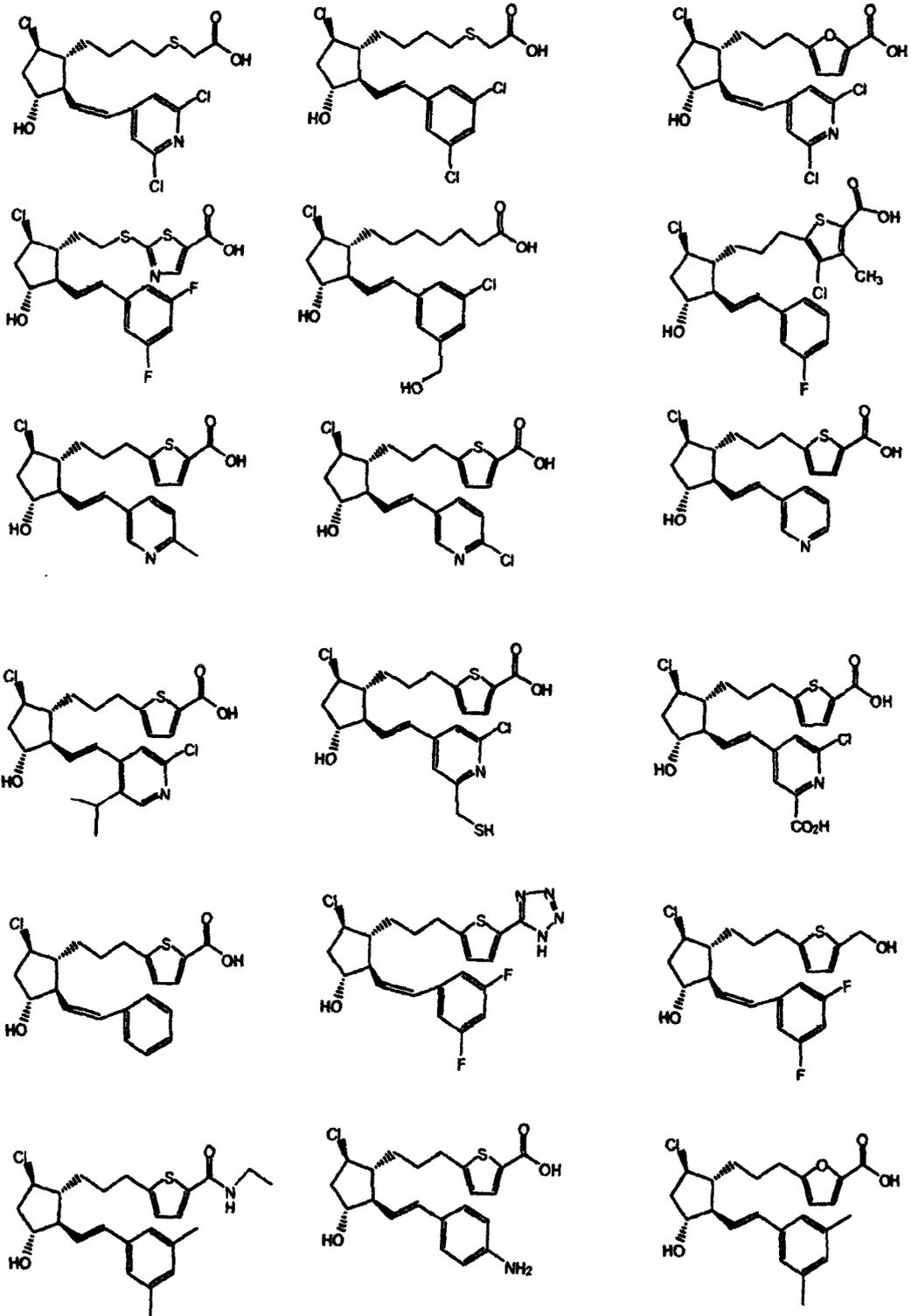
En otra realización, B se selecciona de



Otra realización es un compuesto seleccionado de:

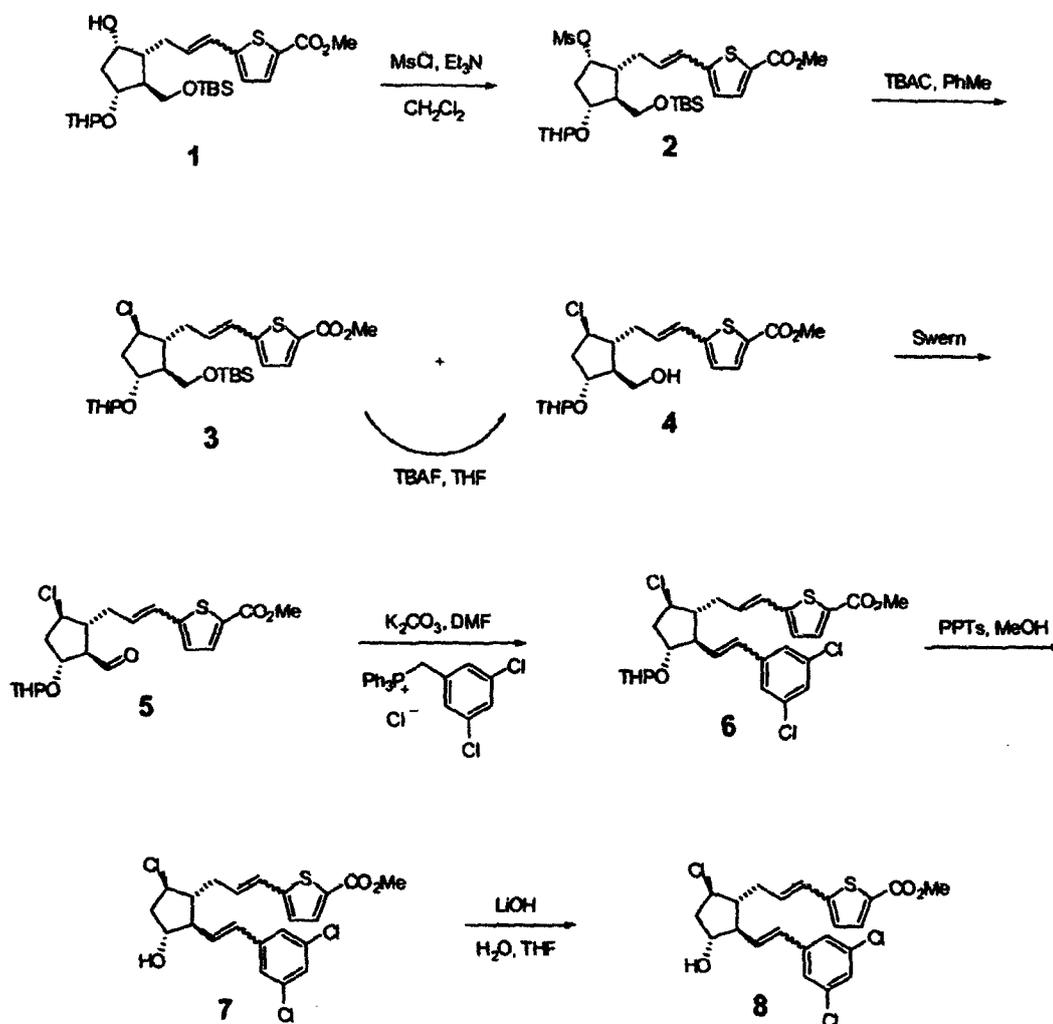






## Métodos de síntesis

## Esquema 1



## Ejemplo 1

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dicloroestiril)-3-hidroxiciclopentil)prop-1-enil)tiofeno-2-carboxílico (8)

## 5 Etapa 1. Mesilación de 1 para dar 2

Se añadieron secuencialmente trietilamina (4,2 ml, 30,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,9 ml, 24,1 mmol) a una disolución de 1 (véase la solíc. de pat. prov. de EE.UU. No. 60/805.285, 10,1 g, 19,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (400 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x400 ml).  
 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), después se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron a vacío para dar 11,5 g (~98%) del mesilato 2 deseado, que se usó sin purificación adicional.

## Etapa 2. Conversión del mesilato 2 en el cloruro 3 y el alcohol 4

Se añadió cloruro de tetrabutilamonio (26,5 g, 95,4 mmol) a una disolución de 2 (11,5 g, 19,5 mmol) en tolueno (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 h. El análisis por TLC indicó que quedaba mucho del mesilato de partida, con lo que la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se repartió entre agua (200 ml) y EtOAc (500 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (4x200 ml). La fase acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc (350 ml). La fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se  
 15

filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 120 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) dio 2,6 g (25%) del cloruro **3** y 1,8 g (22%) del alcohol **4**.

#### Etapa 3. Desililación de **3** para dar el alcohol **4**

5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (14,7 ml de una disolución en THF 1,0 M, 14,7 mmol) a una disolución de **3** (2,6 g, 4,91 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (3x50 ml). La fase acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc (100 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) dio 1,23 g (60%) del alcohol **4**.

#### 10 Etapa 4. Oxidación de **4** para dar **5**

15 Se añadió DMSO (1,5 ml, 21,1 mmol) a una disolución de cloruro de oxalilo (4,4 ml de una disolución 2,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8,8 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a -78 °C. Después de 30 min, se añadió lentamente por medio de una jeringuilla una disolución del alcohol **4** (3,03 g, 7,30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (42 ml). Después de 15 min a -78 °C, se añadió trietilamina (9,0 ml, 64,6 mmol). Después de 15 min a -78 °C, se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x200 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar ~ 3,0 g de aldehído **5** bruto, que se usó sin purificación adicional.

#### Etapa 5. Reacción de Wittig de **5** para dar el dieno **6**

20 Se añadieron carbonato de potasio (99,99%, 5,0 g, 36,2 mmol) y cloruro de 3,5-diclorofenilmetiltrifenilfosfonio (véase Cullen, et al., patente de EE.UU. 5.536.725, 6,7 g, 14,6 mmol) a una disolución del aldehído **5** (bruto de la etapa previa, ~3,0 g, ~7,3 mmol) en DMF (73 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (300 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (9x100 ml). La fase acuosa combinada se volvió a extraer con EtOAc (300 ml). La fase acuosa combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 3,0 g (74%) del dieno **6**.

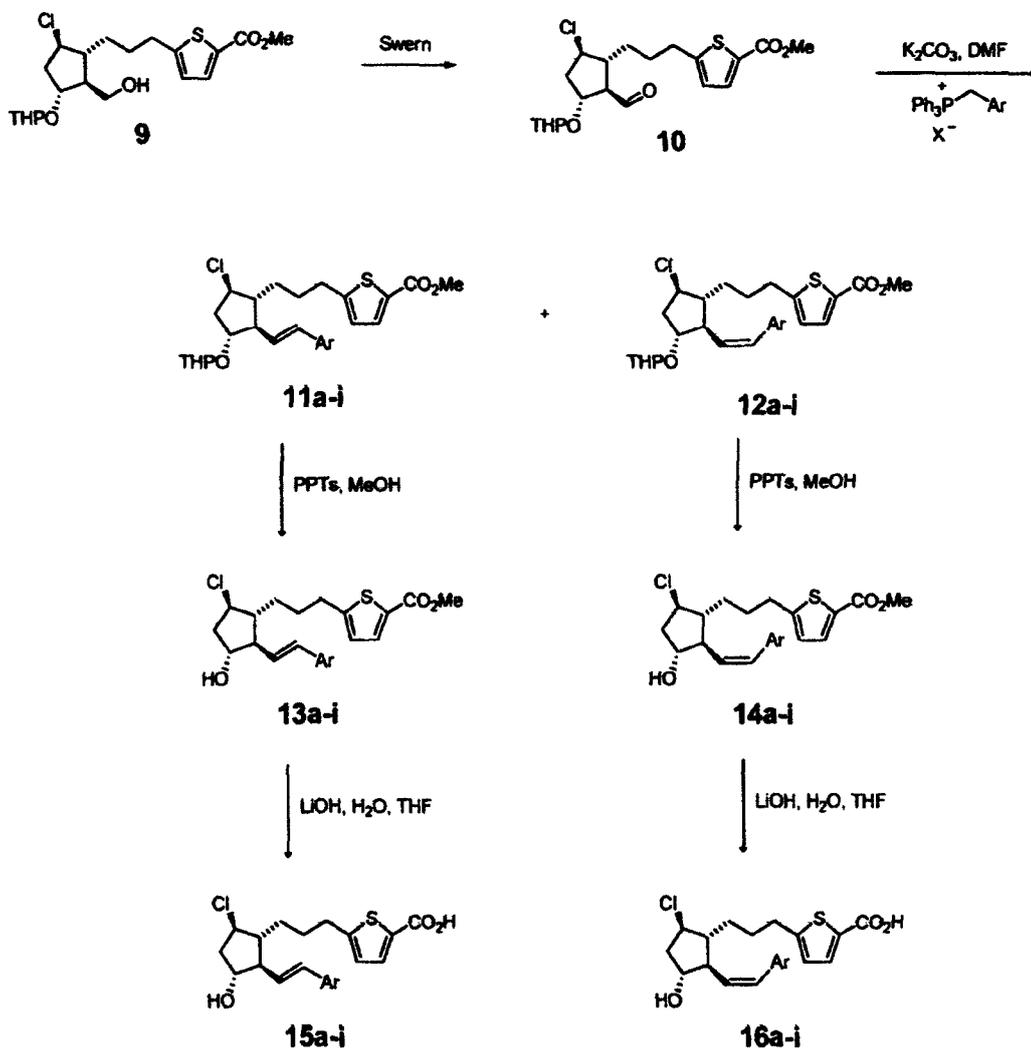
#### Etapa 6. Desprotección de **6** para dar **7**

30 Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTs, 550 mg, 2,19 mmol) a una disolución de **6** (3,0 g, 5,40 mmol) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante 18 h, después se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 12 g de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 1,7 g (67%) del alcohol **7** como una mezcla de isómeros olefínicos.

#### Etapa 7. Saponificación de **7** para dar **8**

35 Se añadió hidróxido de litio (0,89 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,89 mmol) a una disolución del éster **7** (84 mg, 0,18 mmol) en THF (0,89 ml). La disolución se calentó a 40 °C durante 18 h, después se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre HCl acuoso 1,0 M (5 ml) y EtOAc (5 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (5 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) dio 48 mg (59%) del compuesto del título como una mezcla de isómeros olefínicos.

## Esquema 2



## Ejemplo 2

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidroximetil)estiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (15a)

5 Etapa 1. Oxidación de **9** para dar **10**

Se añadió DMSO (32  $\mu\text{l}$ , 0,45 mmol) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,1 ml de una disolución 2,0 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0,2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,3 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 30 min, se añadió por medio de una jeringuilla una disolución del alcohol **9** (véase la solíc. de pat. prov. de EE.UU. N° 60/805.285, 70 mg, 0,17 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,54 ml). Después de 15 min a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió trietilamina (187  $\mu\text{l}$ , 1,34 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (10 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 ml). La fase orgánica combinada se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío para dar 69 mg del aldehído **10** bruto, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. Reacción de Wittig de **10** para dar **11a**

Se añadió carbonato de potasio (99,99%, 232 mg, 1,68 mmol) a una disolución del aldehído **10** (bruto de la etapa previa, 69 mg, ~0,17 mmol) y cloruro de 3-cloro-5-(hidroximetil)enciltrifenilfosfonio (Preparación 1, 150 mg, 0,33 mmol) en DMF (1,6 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h la mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (3x30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (hexano  $\rightarrow$  EtOAc, gradiente) dio 35 mg (38%) del alqueno **11a** (contaminado con ~5% de la cis-olefina **12a**).

Etapa 3. Desprotección de **11a** para dar **13a**

Se añadió PPTs (16 mg, 0,006 mmol) a una disolución de **11a** (35 mg, 0,06 mmol) en metanol (0,6 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante 18 h, después se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) dio 28 mg (94%) del alcohol **13a** (contaminado con ~5% de la cis-olefina **14a**).

Etapa 4. Saponificación de **13a** para dar **15a**

Se añadió hidróxido de litio (0,04 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,04 mmol) a una disolución del éster **13a** (5 mg, 0,011 mmol) en THF (0,05 ml). Después de 18 h, la mezcla se repartió entre HCl acuoso 1,0 M (1 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) dio 3 mg (62%) del compuesto del título (contaminado con ~5% de la cis-olefina **16a**).

## Ejemplo 3

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-2-(5-cloropiridin-3-il)vinil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (**15b**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11b**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (190 mg, 0,46 mmol) y cloruro de ((5-cloro-3-piridinil)metil)trifenilfosfonio (Preparación 2, 100 mg, 0,24 mmol) fueron convertidos en 104 mg (84%) del alqueno **11b** (contaminado con ~5% de la cis-olefina **12b**).

Etapa 2. Desprotección de **11b** para dar **13b**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **11b** (104 mg, 0,20 mmol) fue convertido en 40 mg (46%) del alqueno **13b** (contaminado con ~5% de la cis-olefina **14b**).

Etapa 3. Saponificación de **13b** para dar **15b**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **13b** (10 mg, 0,023 mmol) fue convertido en 3 mg (31%) del compuesto del título (contaminado con ~5% de la cis-olefina **16b**).

## Ejemplo 4

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)vinil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (**15c**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11c** y **12c**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (290 mg, 0,70 mmol) y cloruro de ((2,6-dicloro-4-piridinil)metil)trifenilfosfonio (Preparación 3, 325 mg, 0,71 mmol) fueron convertidos en 200 mg (51%) del alqueno **11c** y 8 mg (2%) del alqueno **12c** y 108 mg (28%) de una mezcla de **11c** y **12c**.

Etapa 2. Desprotección de **11c/12c** para dar **13c/14c**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, una mezcla de **11c** y **12c** (229 mg, 0,41 mmol) fue convertida en 169 mg (87%) del alqueno **13c** y 22 mg (11%) del alqueno **14c**.

Etapa 3. Saponificación de **13c** para dar **15c**

Se añadió hidróxido de litio (0,23 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,23 mmol) a una disolución del éster **13c** (14 mg, 0,029 mmol) en THF (0,46 ml). Después de 66 h, la mezcla se concentró en una corriente de nitrógeno, se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con HCl acuoso 1,0 M (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 15% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) dio 4,5 mg (33%) del compuesto del título.

## Ejemplo 5

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((Z)-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)vinil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (**16c**)

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 4, etapa 3, el éster **14c** (22 mg, 0,046 mmol) fue convertido en 3,5 mg (16%) del compuesto del título, empleando un tiempo de reacción de 18 h.

**Ejemplo 6**

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-3,5-difluoroestiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (**15d**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11d** y **12d**

- 5 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (250 mg, 0,60 mmol) y cloruro de ((3,5-difluorofenil)metil)trifenilfosfonio (Preparación 4, 422 mg, 0,90 mmol) fueron convertidos en 200 mg (63%) de una mezcla inseparable de los alquenos **11d** y **12d**.

Etapa 2. Desprotección de **11d/12d** para dar **13d/14d**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, una mezcla de **11d** y **12d** (200 mg, 0,38 mmol) fue convertida en 120 mg (71%) del alqueno **13d** y 20 mg (12%) del alqueno **14d**.

- 10 Etapa 3. Saponificación de **13d** para dar **15d**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **13d** (20 mg, 0,045 mmol) fue convertido en 5 mg (26%) del compuesto del título.

**Ejemplo 7**

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((Z)-3,5-difluoroestiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (**16d**)

- 15 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **14d** (20 mg, 0,045 mmol) fue convertido en 3,9 mg (20%) del compuesto del título.

**Ejemplo 8**

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dimetilestiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**15e**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11e**

- 20 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (250 mg, 0,60 mmol) y cloruro de ((3,5-dimetilfenil)metil)trifenilfosfonio (Preparación 5, 375 mg, 0,90 mmol) fueron convertidos en 250 mg (80%) del alqueno **11e** (contaminado con ~10% de la cis-olefina **12e**).

Etapa 2. Desprotección de **11e** para dar **13e**

- 25 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, **11e** (250 mg, 0,48 mmol) fue convertido en 195 mg (93%) del alqueno **13e** (contaminado con ~10% de la cis-olefina **14e**).

Etapa 3. Saponificación de **13e** para dar **15e**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **13e** (10 mg, 0,023 mmol) fue convertido en 3 mg (31%) del compuesto del título (contaminado con ~10% de la cis-olefina **16e**).

**Preparación 1**

- 30 Cloruro de (3-cloro-5-(hidroximetil)encil)trifenilfosfonio

Etapa 1. 3-cloro-5-(hidroximetil)benzoato de metilo

- 35 Se añadió borohidruro de sodio (1,1 g, 29,1 mmol) a una disolución de 5-cloroisofalato de dimetilo (2,0 g, 8,7 mmol) en metanol (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 18 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se trató con agua (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x200 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para dar 3-cloro-5-(hidroximetil)benzoato de metilo bruto, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. 3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-clorobenzoato de metilo

- 40 Se añadieron imidazol (3,6 g, 52,9 mmol) y TBSCl (4,0 g, 26,5 mmol) a una disolución de 3-cloro-5-(hidroximetil)benzoato de metilo bruto (~8,7 mmol) en DMF (100 ml). Después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (4x100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para dar 3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-clorobenzoato de metilo bruto, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3. (3-((terc-Butildimetilsililoxi)metil)-5-clorofenil)metanol

- 45 Se añadió borohidruro de sodio (1,1 g, 29,1 mmol) a una disolución de 3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-clorobenzoato de metilo (~8,7 mmol) en metanol (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Después de 18 h a temperatura ambiente,

la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió ácido cítrico (acuoso al 5%, 50 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 12 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 920 mg (37% a lo largo de tres etapas) de (3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-clorofenil)metanol.

5 Etapa 4. terc-Butil-(3-cloro-5-(clorometil)benciloxi)dimetilsilano

Se añadieron trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,31 ml, 4,0 mmol) a una disolución de (3-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-clorofenil)metanol (460 mg, 1,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,6 ml) a 0 °C, y se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 100 mg (20%) de terc-butil-(3-cloro-5-(clorometil)benciloxi)dimetilsilano.

15 Etapa 5. Cloruro de 3-cloro-5-(hidroximetil)benciltrifenilfosfonio

Se añadió trifenilfosfina (128 mg, 0,49 mmol) a una disolución de terc-butil-(3-cloro-5-(clorometil)benciloxi)dimetilsilano (100 mg, 0,33 mmol) en tolueno (0,6 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C. Después de 18 h, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y el material sólido se aisló por filtración. Después de lavar con un exceso de tolueno y secar a vacío, se aislaron 150 mg (cuant.) del compuesto del título como un sólido incoloro.

**Preparación 2**

Cloruro de ((5-cloro-3-piridinil)metil)trifenilfosfonio

20 Etapa 1. 5-cloronicotinato de metilo

Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (105 µl, 1,26 mmol) a una disolución de ácido 5-cloronicotínico (1,0 g, 6,35 mmol) en metanol (12,7 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 18 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se repartió entre agua (200 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se neutralizó cuidadosamente con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para dar 1,2 g de 5-cloronicotinato de metilo bruto, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. (5-Cloropiridin-3-il)metanol

Se añadió borohidruro de sodio (790 mg, 20,9 mmol) a una disolución de 5-cloronicotinato de metilo bruto (~6,35 mmol) en metanol (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 510 mg (56% a lo largo de dos etapas) de (5-cloropiridin-3-il)metanol.

Etapa 3. 3-Cloro-5-(clorometil)piridina

Se añadieron trietilamina (1,75 ml, 12,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,69 ml, 8,9 mmol) a una disolución de (5-cloropiridin-3-il)metanol (510 mg, 3,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 ml) a 0 °C y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre agua (50 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 12 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 300 mg (52%) de 3-cloro-5-(clorometil)piridina.

40 Etapa 4. Cloruro de ((5-cloro-3-piridinil)metil)trifenilfosfonio

De acuerdo con el procedimiento de la preparación 1, etapa 5, la 3-cloro-5-(clorometil)piridina (300 mg, 1,85 mmol) fue convertida en 100 mg (13%) del compuesto del título.

**Preparación 3**

Cloruro de ((2,6-dicloro-4-piridinil)metil)trifenilfosfonio

45 De acuerdo con el procedimiento de la preparación 1, etapa 5, la 2,6-dicloro-4-(clorometil)piridina (1,0 g, 5,1 mmol) fue convertida en 2,0 g (86%) del compuesto del título.

**Preparación 4**

Cloruro de ((3,5-difluorofenil)metil)trifenilfosfonio

50 De acuerdo con el procedimiento de la preparación 1, etapa 5, el 1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno (1,0 g, 4,8 mmol) fue convertido en 1,8 g (79%) del compuesto del título.

**Preparación 5**

Cloruro de ((3,5-dimetilfenil)metil)trifenilfosfonio

Etapa 1. 1-(Clorometil)-3,5-dimetilbenceno

- 5 Se añadieron trietilamina (7,2 ml, 51,7 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,86 ml, 36,8 mmol) a una disolución de (3,5-dimetilfenil)metanol (2,0 g, 14,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a 0 °C y se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 1,5 g (66%) de 1-(clorometil)-3,5-dimetilbenceno.

- 10 Etapa 2. Cloruro de ((3,5-dimetilfenil)metil)trifenilfosfonio

De acuerdo con el procedimiento de la preparación 1, etapa 5, el 1-(clorometil)-3,5-dimetilbenceno (1.5g, 9.7 mmol) fue convertido en 600 mg (15%) del compuesto del título.

- 15 Este procedimiento puede ser adaptado fácilmente por un experto habituado a la técnica para obtener diversos otros compuestos. Por ejemplo, la solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° de serie 60/806.947, presentada el 11 de julio de 2006, incorporada por referencia en la presente memoria, describe métodos que pueden ser adaptados para preparar compuestos con diversos restos para A, U<sup>1</sup> y U<sup>2</sup>.

**Preparación 6**

Cloruro de ((3-but-3-enil)fenil)metil)trifenilfosfonio

Etapa 1. (3-(But-3-enil)fenil)metanol

- 20 Se añadió LiAlH<sub>4</sub> (10,0 ml de una disolución 1,0 M en THF, 10,0 mmol) a una disolución a 0 °C de 3-(but-3-enil)benzoato de etilo (disponible en el mercado en Reike Metals, Inc., 1,94 g, 9,5 mmol) en THF (35 ml). Después de 2 h a 0 °C, la reacción se inactivó cuidadosamente con agua (50 ml). Se añadió NaOH acuoso al 10% (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (50 ml), después se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 1,7 g (algo impuro, cuant., bruto) de (3-(but-3-enil)fenil)metanol.
- 25

Etapa 2. 1-(But-3-enil)-3-(clorometil)benceno

- 30 Se añadieron trietilamina (2,0 ml, 14,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,90 ml, 11,6 mmol) a una disolución de (3-(but-3-enil)fenil)metanol (~9,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a 0 °C, y se dejó que la mezcla se calentara hasta la t.a. Después de 18 h a t.a., la reacción se trató con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 1,6 g (93%) de 1-(but-3-enil)-3-(clorometil)benceno.

Etapa 3. Cloruro de ((3-but-3-enil)fenil)metil)trifenilfosfonio

- 35 De acuerdo con el procedimiento de la preparación 1, etapa 5, el 1-(but-3-enil)-3-(clorometil)benceno (1,6 g, 8,9 mmol) fue convertido en 2,2 g (56%) del compuesto del título.

**Ejemplo 9**

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-2-(3-(but-3-enil)estiril)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**15f**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11f**

- 40 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (250 mg, 0,60 mmol) y cloruro de ((3-but-3-enil)fenil)metil)trifenilfosfonio (Preparación 6, 450 mg, 1,02 mmol) fueron convertidos en 220 mg (67%) del alqueno **11f** (contaminado con ~5% de la cis-olefina **12f**).

Etapa 2. Desprotección de **11f** para dar **13f**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **11f** (220 mg, 0,41 mol) fue convertido en 164 mg (88%) del alqueno **13f** (contaminado con ~5% de la cis-olefina **14f**).

- 45 Etapa 3. Saponificación de **13f** para dar **15f**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **13f** (30 mg, 0,065 mmol) fue convertido en 8,3 mg (29%) del compuesto del título (**15f**, contaminado con ~5% de la cis-olefina **16f**).

**Preparación 7**

Bromuro de (E)-(3-cloro-5-(prop-1-enil)bencil)trifenilfosfonio

Etapa 1. 3-Cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzoato de metilo

5 Se añadieron dihidropirano (1,5 ml, 16,4 mmol) y PPTs (290 mg, 1,15 mmol) a una disolución de 3-cloro-5-(hidroximetil)benzoato de metilo (véase la preparación 1, etapa 1, 1,30 g, 6,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La mezcla se calentó a 40 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) para dar 1,80 g, (98%) de 3-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzoato de metilo.

Etapa 2. (3-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)metanol

10 Se añadió borohidruro de sodio (834 mg, 22,0 mmol) a una disolución de 3-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzoato de metilo (1,80 g, 6,3 mmol) en metanol, (20 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Después de 3 d a t.a., la mezcla de reacción se concentró a vacío. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 790 mg (49%) de (3-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)metanol.

Etapa 3. 3-Cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzaldehído

20 Se añadió DMSO (0,70 ml, 9,06 mmol) a una disolución de cloruro de oxalilo (2,0 ml de una disolución 2,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a -78 °C. Después de 1 h a -78 °C, se añadió lentamente por medio de una jeringuilla una disolución de (3-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)metanol (600 mg, 2,33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml). Después de 5 min a -78 °C, se añadió trietilamina (2,4 ml, 17,2 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (50 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío para dar 3-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzaldehído bruto, que se usó sin purificación adicional.

25 Etapa 4. (E)-2-(3-Cloro-5-(prop-1-enil)benciloxi)tetrahydro-2H-pirano

30 Se añadió *t*-butóxido de potasio (1,11 g, 9,89 mmol) a una disolución de bromuro de etiltrifenilfosfonio (2,39 g, 6,44 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. A esta mezcla roja/naranja se añadió una disolución de 3-cloro-5-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzaldehído bruto (~2,33 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se repartió entre HCl 0,1 N (50 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 400 mg (64%) de (E)-2-(3-cloro-5-(prop-1-enil)benciloxi)tetrahydro-2H-pirano.

Etapa 5. (E)-(3-Cloro-5-prop-1-enil)fenil)metanol

35 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, el (E)-2-(3-cloro-5-(prop-1-enil)benciloxi)tetrahydro-2H-pirano (470 mg, 1,76 mmol) fue convertido en 240 mg (75%) de (E)-(3-cloro-5-prop-1-enil)fenil)metanol.

Etapa 6. (E)-1-(Bromometil)-3-cloro-5-(prop-1-enil)benceno

40 Se añadió bromo (72 µl, 1,40 mmol) a una disolución de trifenilfosfina (415 mg, 1,58 mmol) e imidazol (110 mg, 1,62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) a 0 °C. Después de 15 min, se añadió una disolución de (E)-(3-cloro-5-prop-1-enil)fenil)metanol (240 mg, 1,31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,5 ml). Después de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) dio 240 mg (74%) de (E)-1-(bromometil)-3-cloro-5-(prop-1-enil)benceno.

Etapa 7. Bromuro de (E)-(3-cloro-5-(prop-1-enil)bencil)trifenilfosfonio

De acuerdo con el procedimiento de la preparación 1, etapa 5, el (E)-1-(bromometil)-3-cloro-5-(prop-1-enil)benceno (240 mg, 0,98 mmol) fue convertido en 430 mg (87%) del compuesto del título.

**45 Ejemplo 10**

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-3-cloro-5-((E)-prop-1-enil)estiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**15g**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11g**

50 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (250 mg, 0,60 mmol) y bromuro de (E)-(3-cloro-5-(prop-1-enil)bencil)trifenilfosfonio (Preparación 7, 430 mg, 0,85 mmol) fueron convertidos en 204 mg (60%)

de una mezcla de los alquenos **11g** y **12g**.

Etapa 2. Desprotección de **11g** y **12g** para dar **13g** y **14g**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, los THP-éteres **11g** y **12g** (204 mg, 0,36 mmol) fueron convertidos en 107 mg (62%) del alqueno **13g** y 21 mg (12%) del alqueno **14g**.

5 Etapa 3. Saponificación de **13g** para dar **15g**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **13g** (49 mg, 0,10 mmol) fue convertido en 35 mg (74%) del compuesto del título (**15g**).

#### Ejemplo 11

10 Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((Z)-3-cloro-5-((E)-prop-1-enil)estiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**16g**)

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **14g** (Ejemplo 10, etapa 2, 21 mg, 0,044 mmol) fue convertido en 10 mg (49%) del compuesto del título (**16g**).

#### Ejemplo 12

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(3-metilestiril)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**15h** y **16h**)

15 Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11h**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (250 mg, 0,60 mmol) y cloruro de (3-metilbencil)trifenilfosfonio (483 mg, 1,20 mmol) fueron convertidos en 210 mg (69%) del alqueno **11h** (contaminado con ~10% del cis-alqueno **12h**).

Etapa 2. Desprotección de **11h** para dar **13h**

20 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **11h** impuro (207 mg, 0,41 mmol) fue convertido en 166 mg (96%) del alqueno **13h** (contaminado con ~10% del cis-alqueno **14h**).

Etapa 3. Saponificación de **13h** para dar **15h**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **13h** impuro (45 mg, 0,11 mmol) fue convertido en 5 mg (11%) del compuesto del título (**15h**, contaminado con ~10% del cis-alqueno **16h**).

25 **Preparación 8**

Bromuro de ((2-propilpiridin-4-il)metil)trifenilfosfonio

Etapa 1. 2-propilisonicotinato de metilo [de acuerdo con los procedimientos de Furstner, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612].

30 A 0 °C, se añadió cloruro de *n*-propilmagnesio (16,0 ml de una disolución 2,0 N en THF, 32,0 mmol) a una disolución de 2-cloroisonicotinato de metilo (4,77 g, 27,8 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (610 mg, 1,73 mmol), THF (150 ml) y NMP (17 ml) a 0 °C. Después de 1 h, la reacción se diluyó con MTBE (200 ml) y se inactivó lentamente con HCl 1,0 N (20 ml). La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con MTBE (2x200 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido en 200 g de gel de sílice (20% de hexanos/EtOAc) dio 2,3 g (46%) de 2-propilisonicotinato de metilo.

Etapa 2. (2-propilpiridin-4-il)metanol

De acuerdo con los procedimientos de la preparación 6, etapa 1, el 2-propilisonicotinato de metilo (2,15 g, 12,0 mmol) fue convertido en 1,2 g (66%) de (2-propilpiridin-4-il)metanol.

Etapa 3. 4-(bromometil)-2-propilpiridina

40 De acuerdo con los procedimientos de la preparación 7, etapa 6, el (2-propilpiridin-4-il)metanol (700 mg, 4,63 mmol) fue convertido en 600 mg (61%) de 4-(bromometil)-2-propilpiridina.

Etapa 4. Bromuro de ((2-propilpiridin-4-il)metil)trifenilfosfonio

De acuerdo con el procedimiento de la preparación 1, etapa 5, la 4-(bromometil)-2-propilpiridina (350 mg, 1,64 mmol) fue convertida en 710 mg (91%) del compuesto del título.

45 **Ejemplo 13**

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-2-(2-propilpiridin-4-il)vinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**15i**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **10** para dar **11i**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **10** (250 mg, 0,60 mmol) y bromuro de ((2-propilpiridin-4-il)metil)trifenilfosfonio (420 mg, 0,90 mmol) fueron convertidos en 250 mg (78%) del alqueno **11i** (contaminado con ~10% del cis-alqueno **12i**).

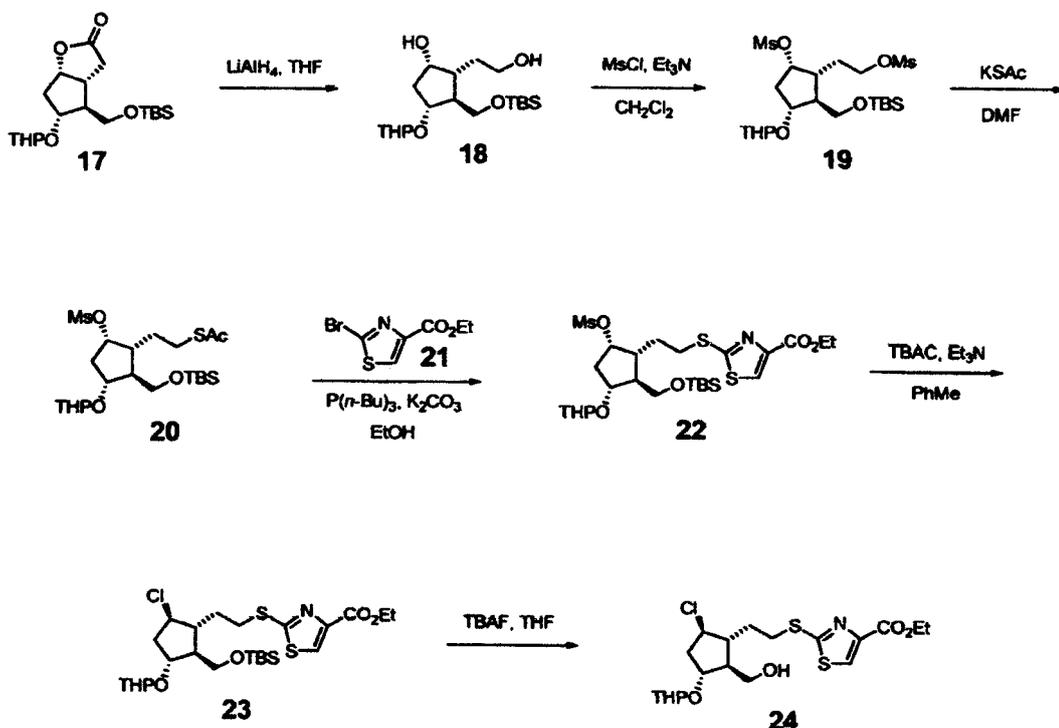
Etapa 2. Desprotección de **11i** para dar **13i**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **11i** impuro (250 mg, 0,47 mmol) fue convertido en 201 mg (95%) del alqueno **13i** (contaminado con ~10% del cis-alqueno **14i**).

Etapa 3. Saponificación de **13i** para dar **15i**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **13i** impuro (20 mg, 0,045 mmol) fue convertido en 8 mg (41%) del compuesto del título (**15i**, contaminado con ~10% del cis-alqueno **16i**).

### Esquema 3



### Preparación 9

15 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(hidroximetil)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)etil)tiozol-4-carboxilato de etilo (**24**)

Etapa 1. Reducción de la lactona **17** al diol **18**

Se añadió lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (13,5 ml de una disolución 1,0 M en THF, 13,5 mmol) a una disolución de la lactona **17** (5,0 g, 13,5 mmol) en THF (45 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno (se observó un vigoroso desprendimiento de gas). Después de 3 h a 0 °C, el análisis por TLC mostró que la reacción estaba completa, y se añadió lentamente agua (50 ml). Tras calentar hasta la t.a., se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 ml), seguido de NaOH acuoso al 15% (100 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. El diol **18** bruto resultante (~5 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Etapa 2. Mesilación del diol **18** para dar el di-mesilato **19**

Se añadieron secuencialmente trietilamina (4,4 ml, 31,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,8 ml, 23,2 mmol) a

una disolución de **18** (3,57 g, 9,53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la t.a. y se agitó a t.a. durante 3 d (nota: este tiempo de reacción puede ser tan corto como 1 d). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido en 80 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) dio 4,44 g (88%) del di-mesilato **19**.

#### Etapa 3. Conversión del mesilato **19** en el tioacetato **20**

Se añadió tioacetato de potasio (1,51 g, 13,2 mmol) a una disolución del di-mesilato **19** (4,44 g, 8,37 mmol) en DMF (100 ml) a t.a. Después de agitar 18 h a t.a., se repartió la mezcla entre EtOAc (400 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (10x100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido tradicional en gel de sílice (30% de EtOAc/hexanos) dio 2,93 g (69%) del tioacetato **20**.

#### Etapa 4. Reacción de **20** con **21** para dar el tiazol **22**

Se añadió tri-n-butilfosfina (0,25 ml, 1,0 mmol) a una disolución del tioacetato **20** (2,42 g, 4,74 mmol) en EtOH absoluto (20 ml). Después de 5 min a t.a. en atmósfera de nitrógeno, se añadieron en rápida sucesión 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (**21**, disponible en el mercado en CombiBlocks, Inc., 1,30 g, 5,51 mmol) y carbonato de potasio (1,09 g, 7,89 mmol). Se restableció una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a 40 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta la t.a. y después se repartió entre EtOAc (700 ml) y agua (200 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido en 80 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) dio 1,10 g (37%) del tiazol **22**.

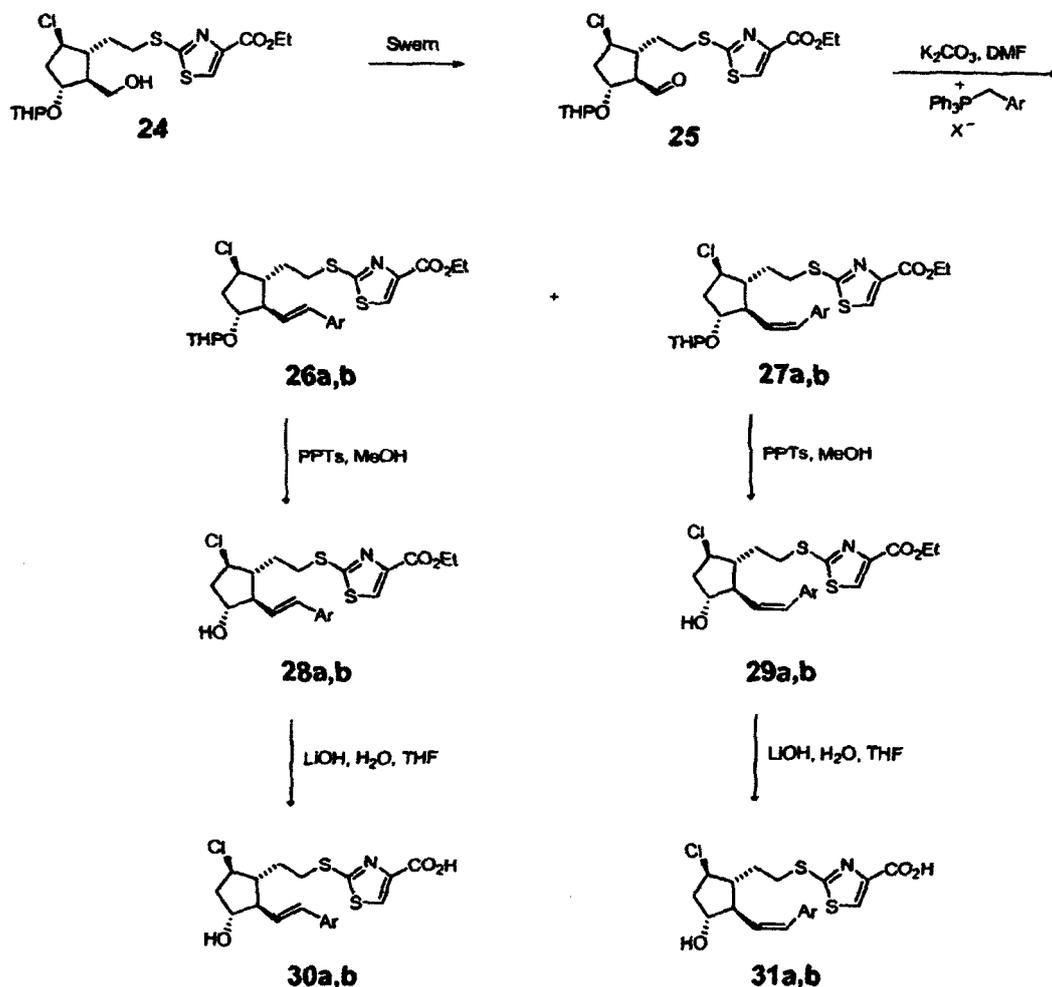
#### Etapa 5. Conversión del mesilato **22** en el cloruro **23**

Se añadieron trietilamina (2,5 ml, 17,9 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (2,5 g, 9,0 mmol) a una disolución de **22** (1,10 g, 1,76 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 h. El análisis por TLC de la mezcla enfriada mostró que la reacción estaba incompleta. Se añadieron más trietilamina (1,0 ml, 8,6 mmol) y cloruro de tetrabutilamonio (1,2 g, 4,3 mmol) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido en 40 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) dio 720 mg (72%) del cloruro **23**.

#### Etapa 6. Desililación de **23** para dar el alcohol **24**

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,8 ml de una disolución 1,0 M en THF, 1,8 mmol) a una disolución de **23** (720 mg, 1,28 mmol) en THF (7 ml) a t.a. Después de 1 h a t.a., la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera (2x50 ml), después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido en 12 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) dio 510 mg (89%) del compuesto del título (**24**).

## Esquema 4



## Ejemplo 14

Ácido 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dicloroestiril)-3-hidroxiciclopentil)etil)tiozól-4-carboxílico (**30a**)

Etapa 1. Oxidación de Swern de **24** para dar **25**

- 5 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 1, el alcohol **24** (Preparación 9, 150 mg, 0,34 mmol) fue convertido en el aldehído **25** bruto, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2. Reacción de Wittig de **25** para dar **26a** y **27a**

- 10 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **24** (~0,17 mmol) y cloruro de 3,5-diclorofenilmetiltriphenilfosfonio (210 mg, 0,46 mmol) fueron convertidos en 91 mg (33%) de una mezcla inseparable de los alquenos **26a** y **27a**.

Etapa 3. Desprotección de **26a** y **27a** para dar **28a** y **29a**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, los THP-éteres **26a** y **27a** (91 mg, 0,15 mmol) fueron convertidos en 40 mg (51%) del alqueno **28a** y 21 mg (27%) del alqueno **29a**.

Etapa 4. Saponificación de **28a** para dar **30a**

- 15 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **28a** (10 mg, 0,020 mmol) fue convertido en 2 mg (21%) del compuesto del título (**30a**).

**Ejemplo 15**

Ácido 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((E)-3-(but-3-enil)-5-cloroestiril)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxílico (**30b**)

Etapa 1. Reacción de Wittig de **25** para dar **26b** y **27b**

- 5 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 2, el aldehído **25** (141 mg, 0,31 mmol) y cloruro de 3-(but-3-enil)fenil)metil)trifenilfosfonio (Preparación 6, 317 mg, 0,72 mmol) fueron convertidos en 105 mg (58%) de una mezcla de los alquenos **26b** y **27b**.

Etapa 2. Desprotección de **26b** y **27b** para dar **28b** y **29b**

- 10 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 3, los THP-éteres **26b** y **27b** (105 mg, 0,18 mmol) fueron convertidos en 67 mg (75%) del alqueno **28b** y 12 mg (13%) del alqueno **29b**.

Etapa 3. Saponificación de **28b** para dar **30b**

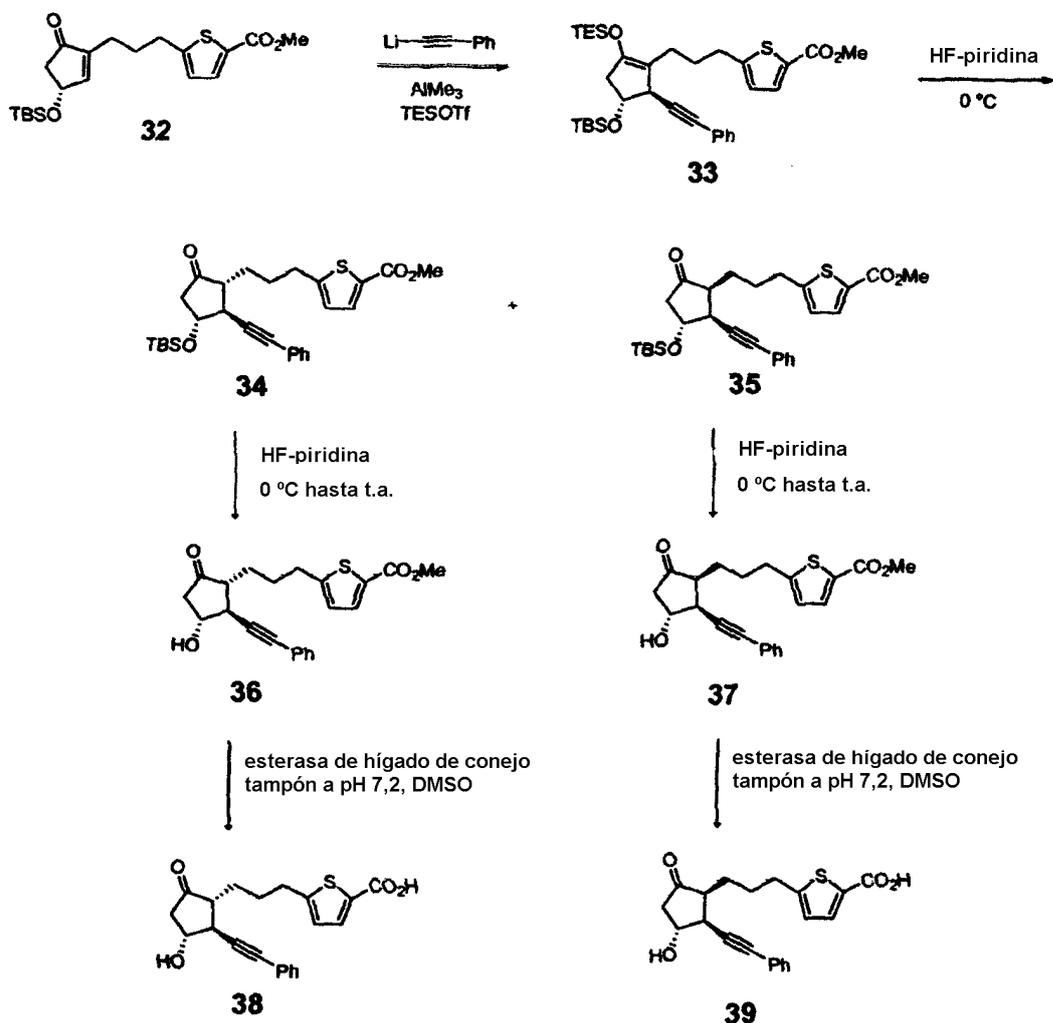
De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **28b** (67 mg, 0,14 mmol) fue convertido en 30 mg (47%) del compuesto del título (**30b**).

**Ejemplo 16**

- 15 Ácido 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((Z)-3-(but-3-enil)-5-cloroestiril)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxílico (**31b**)

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, el éster **29b** (12 mg, 0,24 mmol) fue convertido en 5 mg (44%) del compuesto del título (**31b**).

## Esquema 5



## Ejemplo 17

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (38)

Etapas 1. Adición de conjugado y siliación para dar 33

- 5 Se añadió trimetilaluminio (4,1 ml de una disolución 2,0 M en tolueno, 8,2 mmol) a un matraz que contenía THF (20 ml), y el matraz se enfrió hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió fenilacetiluro de litio (8,2 ml de una disolución 1,0 M en THF, 8,2 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Se cargó otro matraz con la enona 32 (véase la solicitud de patente internacional WO 2007/115020, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad) en THF (20 ml), se enfrió hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , y se añadió TESOTf (1,80 g, 6,81 mmol) (es importante enfriar la enona hasta  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  antes de la adición de TESOTf). Después de haber agitado durante 30 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , el contenido del matraz que contenía el aluminio se transfirió por medio de una cánula al segundo matraz (que contenía la enona) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , y la reacción se dejó en agitación durante 30 min. Se calentó la reacción hasta aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadió sal de Rochelle acuosa saturada (200 ml) (5 minutos después de inactivarse, la reacción efervesció; el matraz final debe ser lo suficientemente grande para permitir esta acción). La agitación enérgica del contenido continuó durante varias horas, y el contenido se transfirió a un embudo separador y se lavó una vez con  $\text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y la cromatografía Combiflash proporcionó 1,20 g de producto puro, y 784 mg de producto contaminado con 5% de cetona ( $\sim 75\%$ ).

Etapas 2. Desprotección de 33 para dar 34 y 35

- 20 Se añadieron el éter de silileno 33 (260 mg, 0,43 mmol) y MeCN (10 ml) a una botella de plástico, y se enfriaron hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió HF-piridina (0,05 ml) y la reacción se agitó durante 2 h a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Después, la reacción se inactivó lentamente con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y la mezcla se extrajo una vez con EtOAc y una vez con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentró y la cromatografía Combiflash dio 75 mg (35%) de la

cetona **34** seguido de 28,7 mg (14%) del isómero de movimiento más lento, la cetona **35**.

Etapa 3. Desprotección de **34** para dar **36**

5 El éter de sililo **34** (75 mg, 0,15 mmol) y MeCN (3 ml) se añadieron a un vial de plástico y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió HF-piridina (0,05 ml) y se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente durante una noche con agitación. Después, la reacción se inactivó lentamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y la mezcla se extrajo una vez con EtOAc y una vez con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se concentró y la cromatografía Combiflash dio 45,6 mg (79%) de la cetona **36**.

Etapa 4. Saponificación de **36** para dar **38**

10 El éster **36** (10 mg, 0,026 mmol), DMSO (0,5 ml) y tampón fosfato a pH 7,2 (50 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml, seguido de la adición de esterasa de hígado de conejo (RLE, disponible en el mercado en Sigma, 500 unidades). Después de haber agitado durante 12 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido (50% de EtOAc/hexanos → 1% de AcOH en EtOAc) dio 7,3 mg (76%) del compuesto del título (**38**).

**Ejemplo 18**

15 Ácido 5-(3-((1S,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**39**)

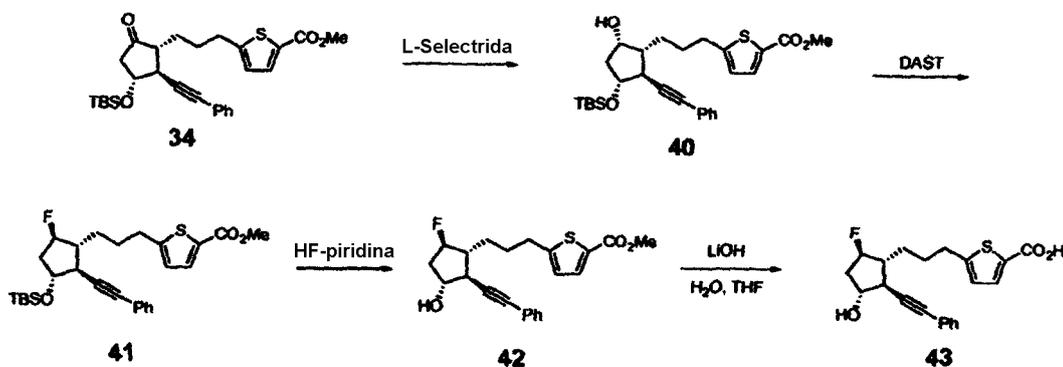
Etapa 1. Desprotección de **35** para dar **37**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 17, etapa 3, el éter de sililo **35** (28,7 mg, 0,058 mmol) fue convertido en 17,1 mg (77%) de la cetona **37**.

Etapa 4. Saponificación de **37** para dar **39**

20 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 17, etapa 4, el éster **37** (17,1 mg, 0,045 mmol) fue convertido en 14,4 mg (87%) del compuesto del título (**39**).

**Esquema 6**



**Ejemplo 19**

Ácido 5-(3-((1S,2S,3R,5R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**43**)

25 Etapa 1. Reducción de **34** para dar **40**

30 Se añadió L-selectrida (1,14 ml de una disolución 1,0 M en THF, 1,14 mmol) a una disolución de la cetona **34** (170 mg, 0,34 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. Después de 1 h, se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 3% (25 ml) y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de 0,5 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido dio 150 mg (88%) del alcohol **40** deseado.

Etapa 2. Conversión del alcohol **40** en el fluoruro **41**

35 Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 17 µl, 0,13 mmol) a una disolución del alcohol **40** (30 mg, 0,060 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) y hexanos (1x). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró. La purificación del residuo bruto por cromatografía Combiflash dio 23 mg (76%) del fluoruro **41**.

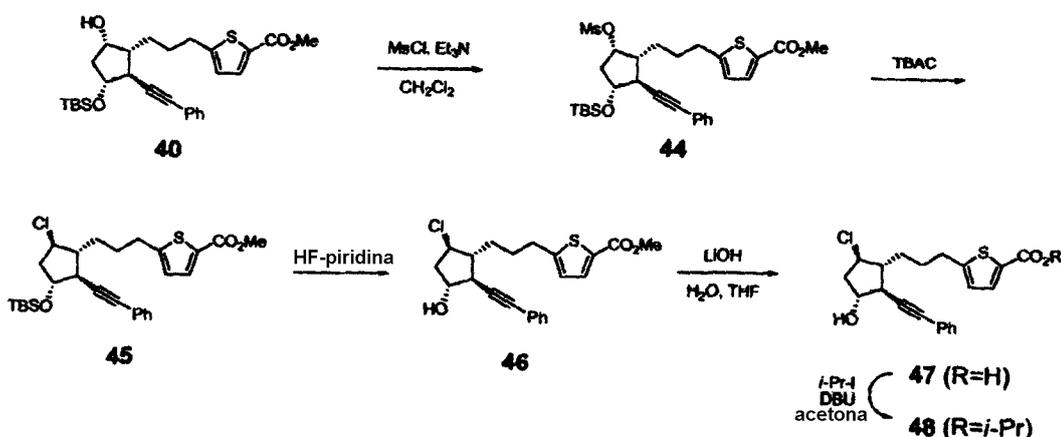
Etapa 3. Desprotección de **41** para dar **42**

Se añadió HF-piridina (0,15 ml) a una disolución de **41** (23 mg, 0,046 mmol) en MeCN (2 ml) en un vial de plástico. Después de agitar 16 h, la mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía Combiflash dio 16 mg (90%) del alcohol **42**.

Etapa 4. Saponificación de **42** para dar **43**

Se añadió hidróxido de litio (6,5 mg, 0,155 mmol) a una disolución del éster **11** (8 mg, 0,021 mmol) en una disolución de THF/agua 1:0,5 (1,5 ml). Después de haber agitado 72 h, la purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido proporcionó 8 mg (cuant.) del compuesto del título (**43**).

## Esquema 7



10

## Ejemplo 20

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**47**)

Etapa 1. Mesilación de **40** para dar **44**

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (37  $\mu$ l, 0,48 mmol) a una disolución del alcohol **40** (120 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación del residuo bruto por cromatografía en columna de desarrollo rápido proporcionó 110 mg (79%) del mesilato **44**.

Etapa 2. Conversión del mesilato **44** en el cloruro **45**

Se añadió TBAC (245 mg, 0,88 mmol) a una disolución del mesilato **44** (50 mg, 0,087 mmol) en tolueno (2 ml) y después la mezcla se agitó a 45 °C durante 6 h. Después se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se añadió agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación del residuo bruto por cromatografía Combiflash proporcionó 45 mg (cuant.) del cloruro **45**.

Etapa 3. Desprotección de **45** para dar **46**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, etapa 3, el éter de sililo **45** (45 mg, 0,087 mmol) fue convertido en 31 mg (89%) del alcohol **46**.

Etapa 4. Saponificación de **46** para dar **47**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, etapa 4, el éster **46** (31 mg, 0,077 mmol) fue convertido en 15,8 mg (53%) del compuesto del título (**47**).

## Ejemplo 21

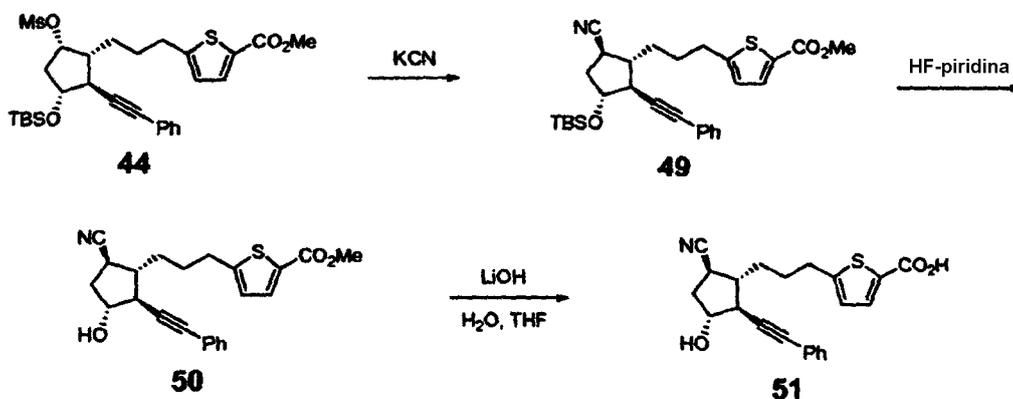
5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato de isopropilo (**48**)

Se añadió 2-yodopropano (hecho pasar justo antes del uso a través de una columna corta de Alúmina Brockman I, calidad estándar, básica, activada, de malla 150, 43 mg, 0,26 mmol) a una mezcla del ácido **47** (5 mg, 0,013 mol) y DBU (7,8 mg, 0,051 mmol) en acetona (0,4 ml). Después de agitar durante 16 h, se concentró la mezcla y se extrajo

35

con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 1%, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, salmuera, después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía Combiflash dio 2,9 mg (52%) del compuesto del título (**48**).

## Esquema 8



## 5 Ejemplo 22

Ácido 5-(3-((1S,2S,3R,5R)-5-ciano-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**51**)

Etapa 1. Conversión del mesilato **44** en el nitrilo **49**

Se añadió cianuro de potasio (68 mg, 1,04 mmol) a una disolución del mesilato **44** (60 mg, 0,104 mmol) en DMSO (5 ml), y después se calentó la mezcla hasta 65 °C durante 24 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua/salmuera, y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (4x) y EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía Combiflash proporcionó 13 mg (25%) del nitrilo **49**.

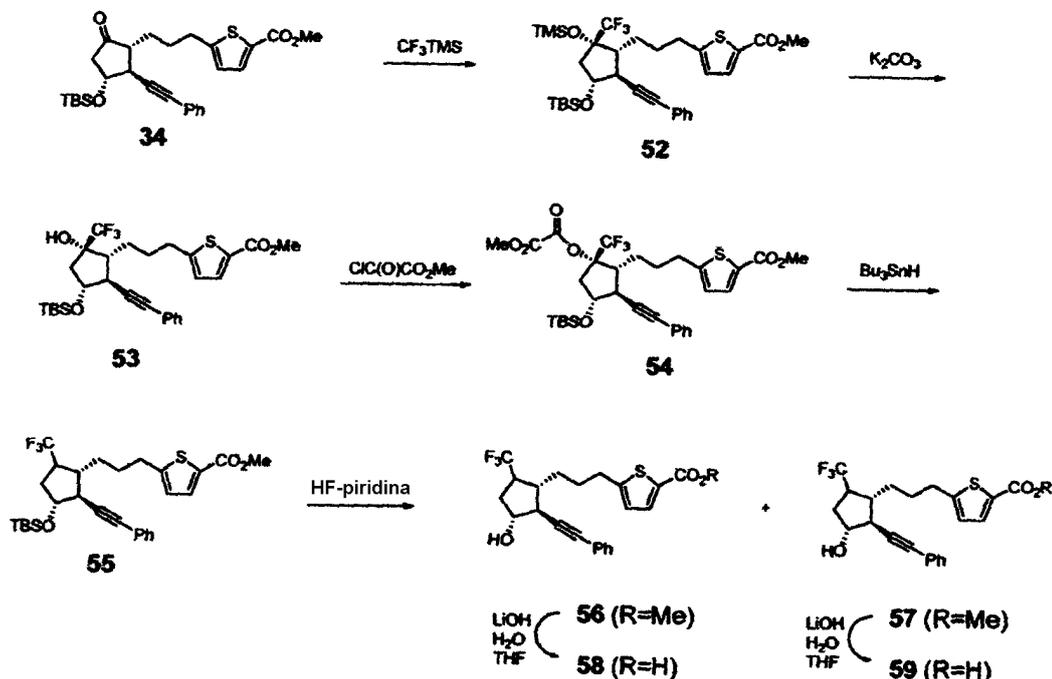
Etapa 2. Desprotección de **49** para dar **50**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, etapa 3, el éter de sililo **49** (13 mg, 0,026 mmol) fue convertido en 7,3 mg (72%) del alcohol **50**.

Etapa 3. Saponificación de **50** para dar **51**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, etapa 4, el éster **50** (7,3 mg, 0,019 mmol) fue convertido en 5 mg (71%) del compuesto del título (**51**).

## Esquema 9



## Ejemplo 23

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(feniletinil)-5-(trifluorometil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (diastereómero de elución más rápida en HPLC, **58**)

5 Etapa 1. Conversión de **34** en **52**

Se añadió trifluorometiltrimetilsilano (Fluka, 8 ml de una disolución 2,0 M en THF, 16 mmol) a una disolución de la cetona **34** (300 mg, 0,60 mmol) en THF (17 ml) a temperatura ambiente, seguido de la adición de 4 gotas de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 1,0 M en THF); la reacción se volvió amarilla clara. Después de 45 min, se inactivó lentamente la reacción con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El silano **52** bruto se secó a alto vacío durante 12 horas antes de la siguiente reacción.

Etapa 2. Desililación de **52** para dar **53**

Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (248 mg, 1,79 mmol) al silano **52** bruto en MeOH (40 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. Después la reacción se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. La purificación del residuo bruto por cromatografía Combiflash dio 170 mg (50% a lo largo de dos etapas) del alcohol **53**.

Etapa 3. Conversión del alcohol **53** en el éster **54**

Se añadió lentamente cloruro de metiloxalilo (183 mg, 1,49 mmol) a una mezcla del alcohol **53** (170 mg, 0,30 mmol), piridina (0,73 ml, 9,0 mmol) 4-N,N-dimetilaminopiridina (220 mg, 1,80 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml). Después de agitar 1,5 h, la mezcla se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc/hexanos (4:1, 20 ml) y se repartió. La fase orgánica se lavó de nuevo con agua (20 ml), después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía Combiflash dio 162 mg (83%) del éster **54**.

Etapa 4. Conversión del éster **54** en **55**

Se burbujeó una mezcla del éster de oxalilo **54** (162 mg, 0,25 mmol), AIBN (40 mg) y tolueno (2 ml) con gas nitrógeno durante 20 min. De manera separada, se burbujeó una disolución de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (727 mg, 2,50 mmol) en tolueno (10 ml) con gas nitrógeno durante 20 min, y después se llevó a 120 °C. Se añadió gota a gota rápidamente la mezcla que contenía AIBN. Después de 20 min, la TLC indicó que no había material de partida, y se concentró la reacción para dar 129 mg (~94%) de **55** bruto.

Etapa 5. Desprotección de **55** para dar **56** y **57**

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, etapa 3, el éter de sililo **55** bruto (129 mg, ~0,234 mmol) fue

convertido en 4 mg (4%) del alcohol **56**, de elución más rápida, y 10,4 mg (10%) del alcohol **57**, de elución más lenta, después de la separación por HPLC (EtOAc/hex; 1:3).

Etapa 6. Saponificación de **56** para dar **58**

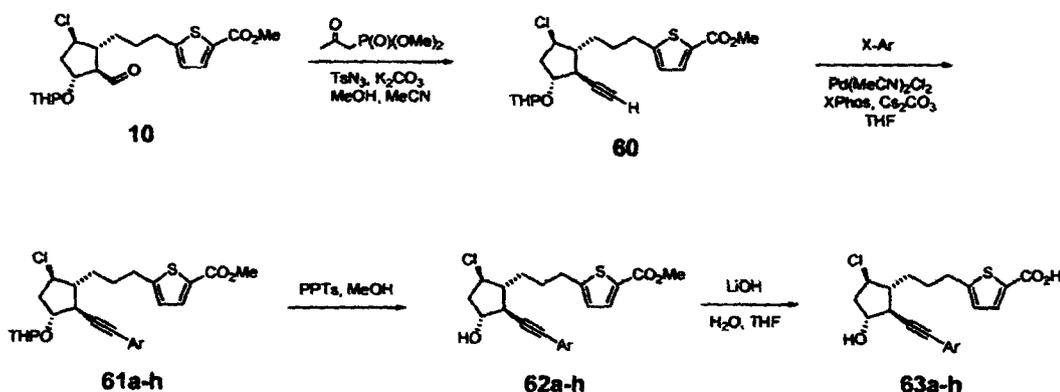
5 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, etapa 4, el éster **56** (4 mg, 0,009 mmol) fue convertido en 2,2 mg (57%) del compuesto del título (**58**).

### Ejemplo 24

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(feniletinil)-5-(trifluorometil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (diastereómero de elución más lenta en HPLC, **59**)

10 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 19, etapa 4, el éster **57** (10,4 mg, 0,024 mmol) fue convertido en 5 mg (50%) del compuesto del título (**59**).

### Esquema 10



### Ejemplo 25

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenil)etinil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63a**)

Etapa 1. Reacción de **10** para dar **60** (de acuerdo con los procedimientos de Roth, et al., *Synthesis* **2004**, 59-62).

15 A una mezcla de tosilizada (240 mg, 1,22 mmol) y carbonato de potasio (415 mg, 3,0 mmol) en MeCN (15 ml) se añadió 2-oxopropilfosfonato de dimetilo (166  $\mu$ l, 1,20 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió mediante una cánula una disolución del aldehído **10** bruto (preparado de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 2, etapa, 1 ~1,0 mmol) en MeOH (3 ml). Se dejó en agitación la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, después se concentró a vacío. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), después se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 40 g de gel de sílice (hexanos  $\rightarrow$  EtOAc, gradiente) dio 203 mg (49%, ligeramente contaminado con tosilamida) del alquino **60**.

20

Etapa 2. Arilación de **60** para dar **61a** (de acuerdo con los procedimientos de Gelman y Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5993-5996)

25 Se combinaron carbonato de cesio (80 mg, 0,25 mmol), cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (1,6 mg, 0,006 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos, 8,8 mg, 0,018 mmol) y 1-bromo-3,5-diclorobenceno (27,5 mg, 0,12 mmol) en un 1 vial dram. La mezcla se purgó con nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 25 min, después se añadió una disolución del alquino **60** (50 mg, 0,12 mmol) en MeCN (0,25 ml). Después de 3 h a temperatura ambiente, el análisis por TLC mostró que se había producido muy poca reacción, con lo que el vial se selló en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 50  $^{\circ}C$ . Después de 18 h, se enfrió la mezcla, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 12 g de gel de sílice (hexanos  $\rightarrow$  EtOAc, gradiente) dio 34,5 mg (51%) de **61a**.

30

Etapa 3. Desprotección de **61a** a **62a**

35 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61a** (34 mg, 0,061 mmol) fue convertido en 25 mg (87%) del alcohol **62a**.

Etapa 4. Saponificación de **62a** para dar **63a**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62a** (25 mg, 0,053 mmol) fue convertido en 16,5 mg (68%) del compuesto del título (**63a**).

**Ejemplo 26**

- 5 Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3-etilfenil)etnil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63b**)

Etapa 1. Arilación de **60** para dar **61b**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **60** (50 mg, 0,12 mmol) y 1-bromo-3-etilbenceno (26 mg, 0,14 mmol) fueron convertidos en 41 mg (65%) de **61b** después de calentar a 70 °C durante 4 h.

Etapa 2. Desprotección de **61b** para dar **62b**

- 10 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61b** (41 mg, 0,080 mmol) fue convertido en 30 mg (87%) del alcohol **62b**.

Etapa 3. Saponificación de **62b** para dar **63b**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62b** (30 mg, 0,070 mmol) fue convertido en 27 mg (93%) del compuesto del título (**63b**) después de calentar a 40 °C durante 18 h.

- 15 **Ejemplo 27**

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-2-((3-(but-3-enil)fenil)etnil)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63c**)

Etapa 1. Arilación de **60** para dar **61c**

- 20 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **60** (36 mg, 0,088 mmol) y 1-bromo-3-(but-3-enil)benceno (18,5 mg, 0,088 mmol) fueron convertidos en 42 mg (89%) de **61c** después de calentar a 50 °C durante 18 h.

Etapa 2. Desprotección de **61c** para dar **62c**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61c** (42 mg, 0,078 mmol) fue convertido en 24 mg (68%) del alcohol **62c**.

Etapa 3. Saponificación de **62c** para dar **63c**

- 25 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62c** (24 mg, 0,070 mmol) fue convertido en 16 mg (69%) del compuesto del título (**63c**) después de calentar a 40 °C durante 18 h.

**Ejemplo 28**

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(tiofen-2-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63d**)

Etapa 1. Arilación de **60** para dar **61d**

- 30 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **60** (65 mg, 0,16 mmol) y 2-clorotiofeno (15 µl, 0,16 mmol) fueron convertidos en 15 mg (19%) de **61d** después de calentar a 50 °C durante 18 h.

Etapa 2. Desprotección de **61d** para dar **62d**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61d** (15 mg, 0,030 mmol) fue convertido en 10 mg (80%) del alcohol **62d**.

- 35 Etapa 3. Saponificación de **62d** para dar **63d**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62d** (5 mg, 0,012 mmol) fue convertido en 2 mg (41%) del compuesto del título (**63d**) después de calentar a 40 °C durante 18 h y de la purificación por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Ejemplo 29**

- 40 Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(tiofen-3-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63e**)

Etapa 1. Arilación de **60** para dar **61e**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **60** (65 mg, 0,16 mmol) y 3-clorotiofeno (15 µl, 0,16

mmol) fueron convertidos en 25 mg (32%) de **61e** después de calentar a 50 °C durante 18 h.

Etapa 2. Desprotección de **61e** para dar **62e**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61e** (25 mg, 0,051 mmol) fue convertido en 20 mg (96%) del alcohol **62e**.

5 Etapa 3. Saponificación de **62e** para dar **63e**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62e** (10 mg, 0,024 mmol) fue convertido en 1 mg (10%) del compuesto del título (**63e**) después de calentar a 40 °C durante 18 h y de la purificación por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### Ejemplo 30

10 Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63f**)

Etapa 1. Arilación de **60** para dar **61f**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **60** (107 mg, 0,26 mmol) y 2-bromopiridina (50 µl, 0,52 mmol) fueron convertidos en 74 mg (58%) de **61f** después de calentar a 60 °C durante 18 h.

Etapa 2. Desprotección de **61f** para dar **62f**

15 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61f** (74 mg, 0,15 mmol) fue convertido en 22 mg (36%) del alcohol **62f**.

Etapa 3. Saponificación de **62f** para dar **63f**

20 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62f** (10 mg, 0,025 mmol) fue convertido en 5 mg (52%) del compuesto del título (**63f**) después de la purificación por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 30% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### Ejemplo 31

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-3-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63g**)

Etapa 1. Arilación de **60** para dar **61g**

25 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **60** (150 mg, 0,37 mmol) y 3-bromopiridina (116 mg, 0,73 mmol) fueron convertidos en 93 mg (52%) de **61g** después de calentar a 65 °C durante 18 h.

Etapa 2. Desprotección de **61g** para dar **62g**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61g** (93 mg, 0,19 mmol) fue convertido en 34 mg (44%) del alcohol **62g** después de que se añadió una segunda porción equivalente de PPTs después de 18 h y de que se realizó un calentamiento a 45 °C durante 24 h adicionales.

30 Etapa 3. Saponificación de **62g** para dar **63g**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62g** (11 mg, 0,027 mmol) fue convertido en 7 mg (66%) del compuesto del título (**63g**) después de la purificación por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 30% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### Ejemplo 32

35 Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-4-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63h**)

Etapa 1. Arilación de **60** para dar **61h**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **60** (134 mg, 0,33 mmol) e hidrocloreto de 4-bromopiridina (111 mg, 0,57 mmol) fueron convertidos en 107 mg (67%) de **61h** después de calentar a 65 °C durante 18 h y usar 3,5 equivalentes de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

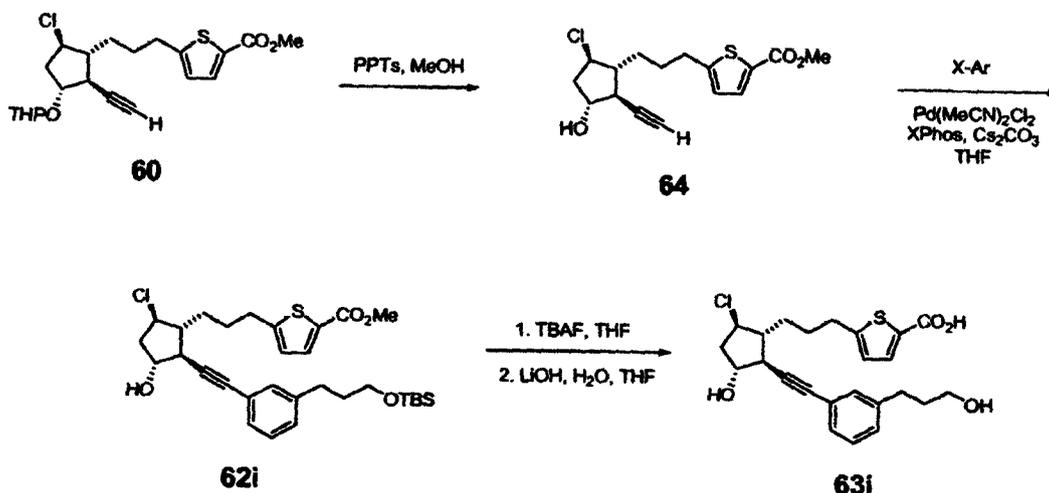
40 Etapa 2. Desprotección de **61h** para dar **62h**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **61h** (107 mg, 0,22 mmol) fue convertido en 109 mg del alcohol **62h** bruto impuro después de que se añadió una segunda porción equivalente de PPTs después de 18 h y de que se realizó un calentamiento a 50 °C durante 24 h adicionales.

Etapa 3. Saponificación de **62h** para dar **63h**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **62h** impuro (15 mg, ~0,037 mmol) fue convertido en 8 mg (~55%) del compuesto del título (**63h**) después de la purificación por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## Esquema 11



5

## Preparación 10

(3-(3-bromofenil)propoxi)(terc-butil)dimetilsilano

## Etapa 1. 3-(3-bromofenil)propan-1-ol

Se añadió una disolución de 1-alil-3-bromobenceno (998 mg, 5,1 mmol) en THF (2 ml + 0,5 ml) a una disolución de 9-BBN dímico (806 mg, 3,3 mmol) en THF (6,6 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se añadieron NaOH 3,0 M (2 ml) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (2 ml) mientras se enfriaba la mezcla de reacción en un baño de hielo para controlar el exotermo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se repartió entre salmuera (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 80 g de gel de sílice (hexanos → 60% de EtOAc/hexanos, gradiente) dio 637 mg (58%) de 3-(3-bromofenil)propan-1-ol.

## Etapa 2. (3-(3-bromofenil)propoxi)(terc-butil)dimetilsilano

Se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (3,26 g, 21,7 mmol) a una disolución de 3-(3-bromofenil)propan-1-ol (3,15 g, 14,7 mmol), trietilamina (4,1 ml, 29,4 mmol) y DMAP (364 mg, 3,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y después se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 120 g de gel de sílice (10% de EtOAc/hexanos → 35% de EtOAc/hexanos, gradiente) dio 4,36 g (90%) del compuesto del título.

## Ejemplo 33

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((3-(3-hidroxiopropil)fenil)etil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (**63i**)

Etapa 1. Desprotección de **60** para dar **64**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **60** (121 mg, 0,29 mmol) fue convertido en 62 mg (65%) del alcohol **64** después de la purificación en 40 g de gel de sílice (hexano → 50% de EtOAc/hexanos, gradiente).

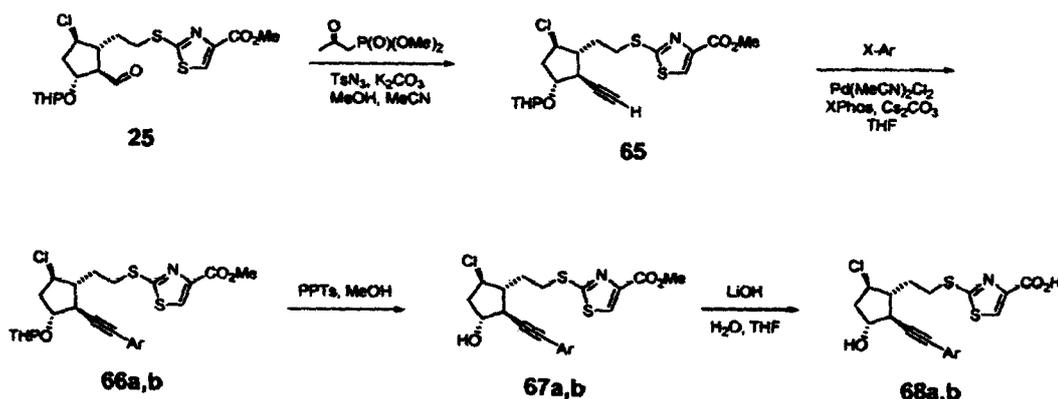
Etapa 2. Arilación de **64** para dar **62i**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **64** (292 mg, 0,89 mmol) y (3-(3-bromofenil)propoxi)(terc-butil)dimetilsilano (preparación 10, 286 mg, 0,87 mmol) fueron convertidos en 321 mg (64%) de **62i** después de la purificación en 40 g de gel de sílice (hexano → 45% de EtOAc/hexanos, gradiente).

Etapa 3. Desprotección y saponificación de **62i** para dar **63i**

Se añadió TBAF (0,10 ml de una disolución 1,0 M en THF, 0,10 mmol) a una disolución de **62i** (13 mg, 0,023 mmol) en THF (0,10 ml). Después de agitar 21 h a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (10 ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. Después, el material bruto se trató de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, para dar 5 mg (49%) del compuesto del título (**63i**) después de calentar a 60 °C durante 18 h y después de la purificación por cromatografía en capa fina eluyendo con 7,5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## Esquema 12



## 10 Ejemplo 34

Ácido 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenil)etnil)-3-hidroxiciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxílico (**68a**)

Etapa 1. Reacción de **25** para dar **65**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 1, el aldehído **25** bruto (preparado de acuerdo con el procedimiento de los ejemplos 2 y 14, etapa 1, ~5,85 mmol) fue convertido en 600 mg (23%) del alquino **65**.

15 Etapa 2. Arilación de **65** para dar **66a**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **65** (100 mg, 0,23 mmol) y 1-bromo-3,5-diclorobenceno (102 mg, 0,45 mmol) fueron convertidos en 21 mg (16%) de **66a** después de calentar a 60 °C durante 18 h.

Etapa 3. Desprotección de **66a** para dar **67a**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **66a** (21 mg, 0,036 mmol) fue convertido en 4 mg (22%) del alcohol **67a**.

Etapa 4. Saponificación de **67a** para dar **68a**.

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **67a** (3 mg, 0,059 mmol) fue convertido en 2 mg (71%) del compuesto del título (**68a**) después de la purificación por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

## 25 Ejemplo 35

Ácido 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxílico (**68b**)

Etapa 1. Arilación de **65** para dar **66b**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 24, etapa 2, **65** (100 mg, 0,23 mmol) y bromobenceno (47 µl, 0,45 mmol) fueron convertidos en 20 mg (17%) de **66b** después de calentar a 60 °C durante 18 h.

30 Etapa 2. Desprotección de **66b** para dar **67b**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 3, el THP-éter **66b** (20 mg, 0,038 mmol) fue convertido en 11 mg (66%) del alcohol **67b**.

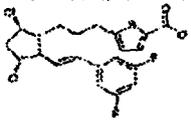
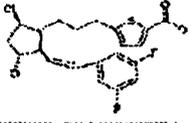
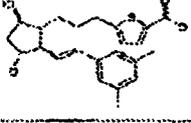
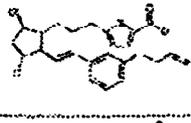
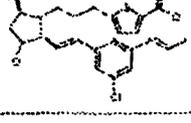
Etapa 3. Saponificación de **67b** para dar **68b**

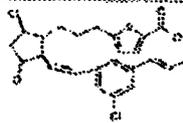
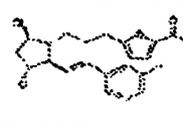
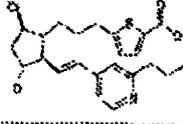
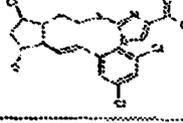
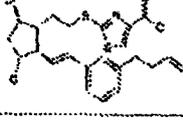
De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 3, el éster **67b** (6 mg, 0,014 mmol) fue convertido en 4 mg (71%) del compuesto del título (**68b**) después de la purificación por cromatografía de capa fina preparativa eluyendo con 20% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

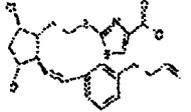
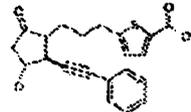
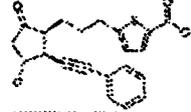
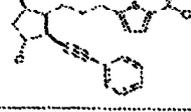
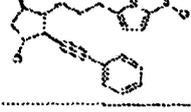
5 **Ensayo *in vitro***

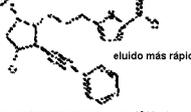
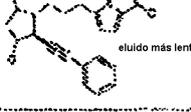
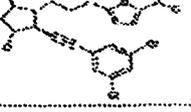
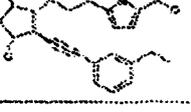
La solicitud de patente de Estados Unidos N° de serie 11/553.143, presentada el 26 de octubre de 2006, describe los métodos usados para obtener los datos *in vitro* mostrados en la tabla a continuación.

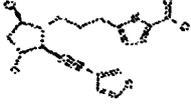
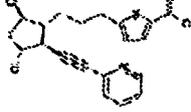
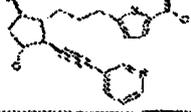
Ejemplo N°	Estructura	datos EP2			datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
		hPP EC50	cAMP EC50	Ki	hPP EC50	Ki	hPP	hEP1	hEP3A	hTP	hNP	hDP
1		37	0,2	2,2	>10000	440	ND	ND	>10000	>10000	ND	ND
2		65	0,13	2	>10000	135	ND	ND	ND	ND	ND	>10000
3		101	1,3	10	15893	3498	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4		44	0,09	2,3	15856	162	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5		458	3	39	1923	1986	ND	ND	ND	ND	ND	2095

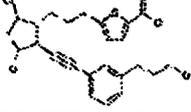
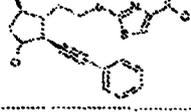
Ejemplo N°	Estructura	datos EP2			datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
		hpr EC50	cAMP EC50	Ki	hpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hP	hDP
6		22	0,3	7	>10000	878	ND	ND	ND	63348	ND	ND
7		7135	257	425		3219	ND	ND	ND	95	ND	6389
8		328	1,4	8	10916	86	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9		72	0,03	0,7	17315	268	ND	ND	5783	ND	ND	ND
10		1842	0,1	3,4	>10000	92	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Ejemplo N°	Estructura	datos EP2			datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
		hpr EC50	cAMP EC50	Ki	hpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hP	hDP
11		2164	12	26	8459	239	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12		17	0,1	2	18858	144	ND	ND	3877	3783	ND	12795
13		>10000	0,4	2	>10000	183	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14		7	0,04	1,2	3462	818	ND	ND	3883	ND	ND	ND
15		5	0,08	0,8	280	299	ND	>10000	465	ND	ND	>10000

Ejemplo N°	Estructura	datos EP2			datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
		hPr EC50	cAMP EC50	Ki	hPr EC50	Ki	hPP	hEP1	hEP3A	hTP	hP	hDP
16		11	2	33	5447	2045	ND	>10000	282	ND	ND	>10000
17		6	0,06	6	33750	750	ND	ND	11045	ND	ND	ND
18		22	0,8	36	3222	1792	ND	ND	ND	ND	ND	ND
19		346	0,23	4	26804	1022	ND	ND	>10000	ND	ND	ND
20		221	0,33	0,5	630	114	ND	>10000	4027	ND	ND	>10000

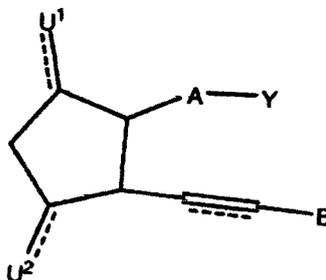
Ejemplo N°	Estructura	datos EP2			datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
		hPr EC50	cAMP EC50	Ki	hPr EC50	Ki	hPP	hEP1	hEP3A	hTP	hP	hDP
22		235	0,18	13	21225	597	ND	ND	>10000	ND	ND	ND
23	 eluido más rápido	78	3	30			ND	ND	7308	ND	ND	ND
24	 eluido más lento	107	4	61			ND	ND	ND	ND	ND	ND
25		133	0,30	<0,08	1806	468	ND	ND	ND	ND	ND	ND
26		86	0,08	0,3	618	318	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Ejemplo N°	Estructura	datos EP2			datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
		hIP EC50	cAMP EC50	KI	hIP EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hOP
27		18	5,03	1	10985	438	ND	ND	ND	ND	ND	ND
28			0,8	10	5878	825	ND	ND	5621	ND	ND	18345
29			0,2	84	5910	1875	NA	ND	ND	ND	ND	ND
30		3	0,2	11	>10000	2141	ND	ND	ND	ND	ND	ND
31		2	0,3	4	4196	1448	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Ejemplo N°	Estructura	datos EP2			datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
		hIP EC50	cAMP EC50	KI	hIP EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hOP
32		358	7	79	>10000	8309	ND	ND	ND	ND	ND	ND
33			0,22	2	8991	1524	ND	ND	ND	ND	ND	ND
34			0,16	15	3,3	80	ND	ND	2878	ND	ND	14810
35			0,06	5	10	463	ND	ND	1500	ND	ND	1031

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para reducir la presión intraocular:



5 en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

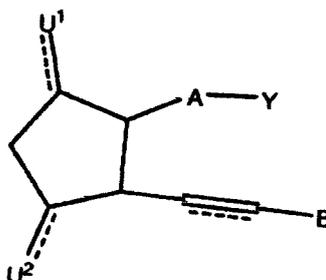
10 A es  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , o  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, que puede estar sustituido por uno o más grupos que tienen 0-4 átomos de carbono, 0-3 átomos de oxígeno, 0-2 átomos de azufre, 0-2 átomos de nitrógeno, 0-3 átomos de flúor, 0 o 1 átomo de cloro, 0 o 1 átomo de bromo, 0 o 1 átomo de yodo y 0-10 átomos de hidrógeno, la suma de m y o es 1, 2, 3 o 4, y en donde 1  $-CH_2-$  puede ser reemplazado por S o O, y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

U<sup>1</sup> y U<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de  $-H$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  y  $-CN$ ; y

15 B es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, teniendo cada sustituyente opcional 0-6 átomos de carbono, 0-3 átomos de oxígeno, 0-2 átomos de azufre, 0-2 átomos de nitrógeno, 0-3 átomos de flúor, 0 o 1 átomo de cloro, 0 o 1 átomo de bromo, 0 o 1 átomo de yodo y 0-14 átomos de hidrógeno.

2. Un compuesto para el uso según la reivindicación 1, en donde B es fenilo o piridinilo sustituidos.

20 3. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

25 A es  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , o  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , en donde 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S o O; o A es  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, que puede estar sustituido por uno o más grupos que tienen 0-4 átomos de carbono, 0-3 átomos de oxígeno, 0-2 átomos de azufre, 0-2 átomos de nitrógeno, 0-3 átomos de flúor, 0 o 1 átomo de cloro, 0 o 1 átomo de bromo, 0 o 1 átomo de yodo y 0-10 átomos de hidrógeno, la suma de m y o es 1, 2, 3 o 4, y en donde 1  $-CH_2-$  puede ser reemplazado por S o O, y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

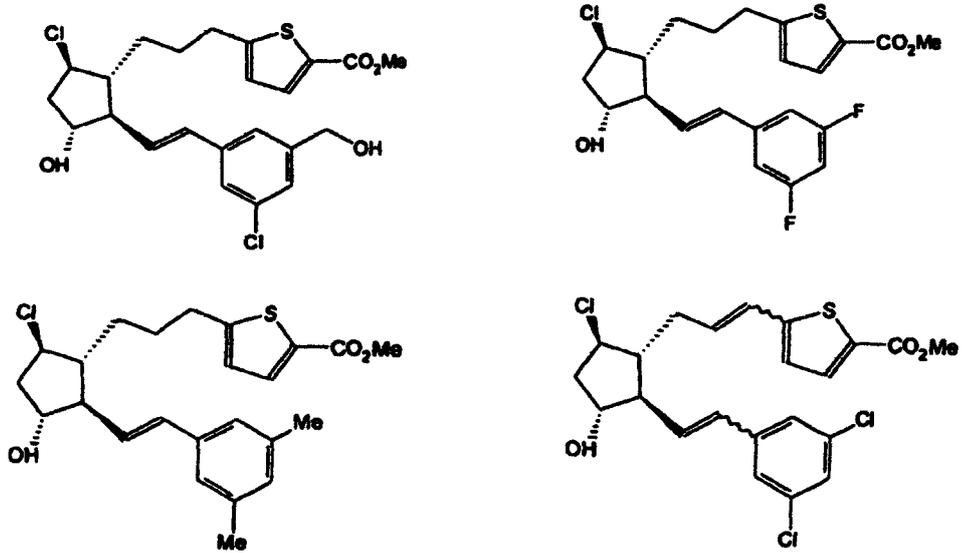
30 o O, y 1  $-CH_2-CH_2-$  puede ser reemplazado por  $-CH=CH-$  o  $-C\equiv C-$ ;

U<sup>1</sup> y U<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de  $-H$ ,  $=O$ ,  $-OH$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  y  $-CN$ ; y

B es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, teniendo cada sustituyente opcional 0-6 átomos de carbono, 0-3 átomos de oxígeno, 0-2 átomos de azufre, 0-2 átomos de nitrógeno, 0-3 átomos de flúor, 0 o 1 átomo de cloro, 0 o 1 átomo de bromo, 0 o 1 átomo de yodo y 0-14 átomos de hidrógeno;

35 a condición de que si U<sup>1</sup> es  $=O$ , U<sup>2</sup> no es  $-OH$  ni  $-H$ ; y a condición de que el compuesto no sea uno de los siguientes

compuestos:

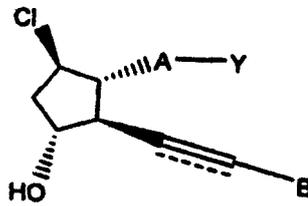


4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde:

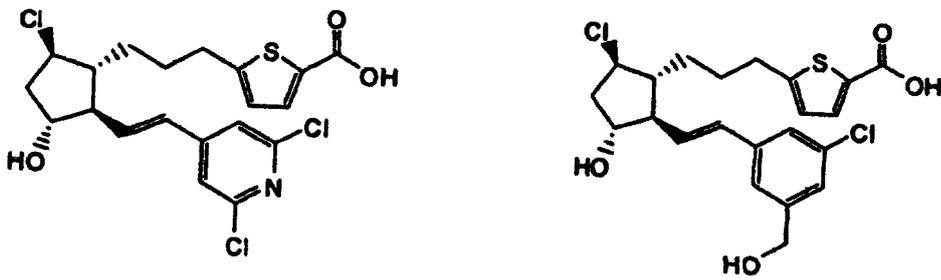
5  $U^1$  es -H, -OH, -F, -Cl o -CN; y

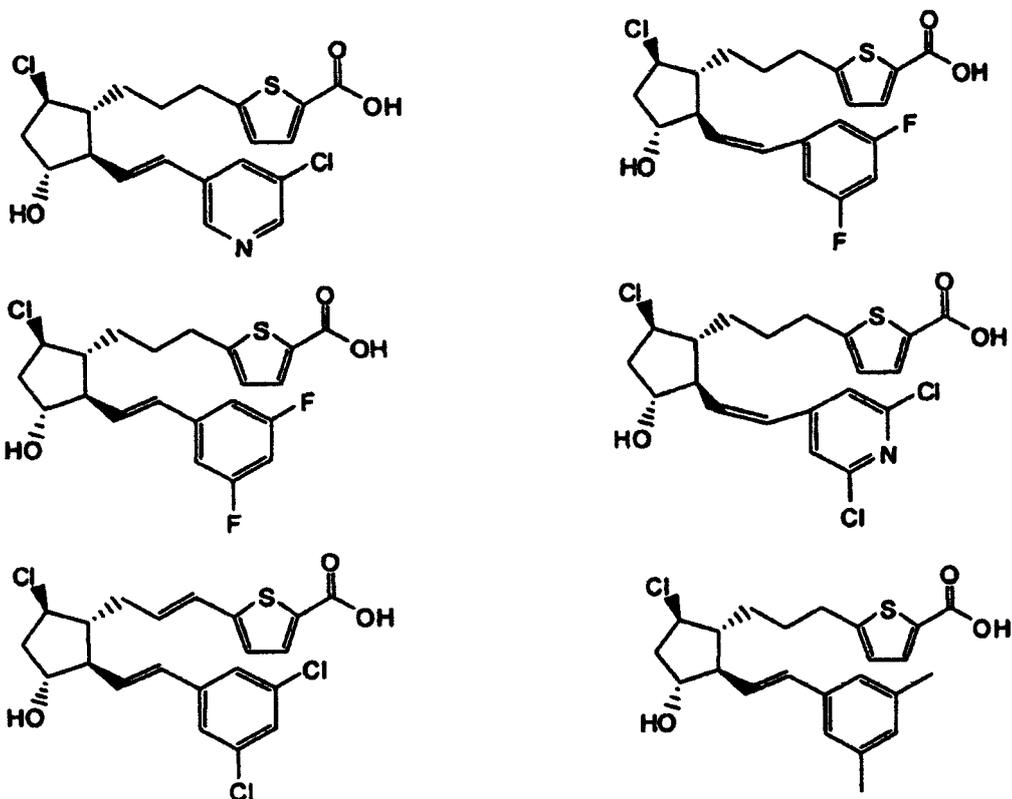
$U^2$  es -H, =O, -OH, -F, -Cl o -CN.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, que tiene la siguiente fórmula:



6. Un compuesto según la reivindicación 5, que se selecciona de los siguientes compuestos:





7. Un compuesto según la reivindicación 4, que se selecciona de los siguientes compuestos:

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dicloroestiril)-3-hidroxiciclopentil)prop-1-enil)tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidroximetil)estiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico;

5 ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-2-(5-cloropiridin-3-il)vinil)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)vinil)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((Z)-2-(2,6-dicloropiridin-4-il)vinil)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico;

10 ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-3,5-difluoroestiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((Z)-3,5-difluoroestiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dimetilestiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-2-(3-(but-3-enil)estiril)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;

15 ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-3-cloro-5-((E)-prop-1-enil)estiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((Z)-3-cloro-5-((E)-prop-1-enil)estiril)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(3-metilestiril)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-2-(2-propilpiridin-4-il)vinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;

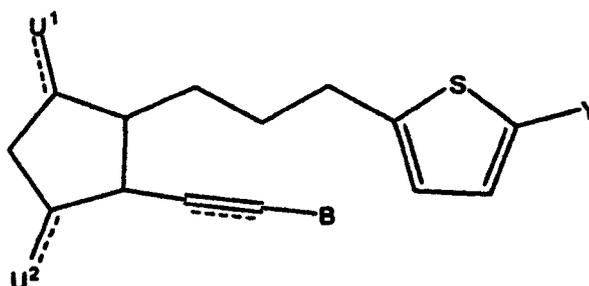
20 ácido 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dicloroestiril)-3-hidroxiciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxílico;

ácido 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((E)-3-(but-3-enil)-5-cloroestiril)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxílico;

ácido 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-2-((Z)-3-(but-3-enil)-5-cloroestiril)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1S,2S,3R)-3-hidroxi-5-oxo-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-fluoro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 5 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato de isopropilo;  
 ácido 5-(3-((1S,2S,3R,5R)-5-ciano-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(feniletinil)-5-(trifluorometil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico; (diastereómero de elución más rápida en HPLC)  
 10 ácido 5-(3-((1R,2S,3R)-3-hidroxi-2-(feniletinil)-5-(trifluorometil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico; (diastereómero de elución más lenta en HPLC)  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenil)etinil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3-etilfenil)etinil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-2-((3-(but-3-enil)fenil)etinil)-5-cloro-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(tiofen-2-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 15 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(tiofen-3-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-2-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-3-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(piridin-4-iletinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((3-(3-hidroxi-propil)fenil)etinil)ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 20 ácido 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenil)etinil)-3-hidroxiciclopentil)etil)tiozolo-4-carboxílico; y  
 ácido 2-(2-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(feniletinil)ciclopentil)etil)tiozolo-4-carboxílico.

8. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, o una sal, tautómero, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

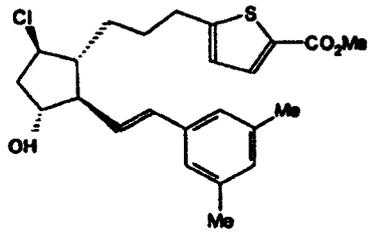
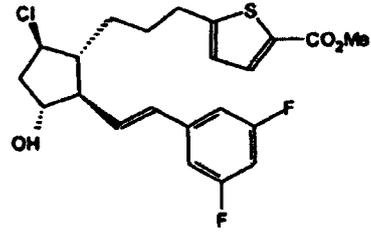
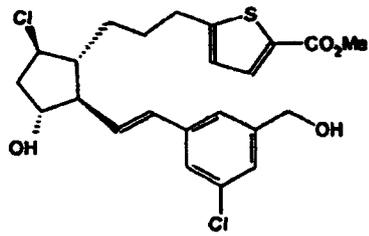


- 25 en donde una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

U<sup>1</sup> y U<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de -H, =O, -OH, -F, -Cl y -CN; y

- 30 B es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, teniendo cada sustituyente opcional 0-6 átomos de carbono, 0-3 átomos de oxígeno, 0-2 átomos de azufre, 0-2 átomos de nitrógeno, 0-3 átomos de flúor, 0 o 1 átomo de cloro, 0 o 1 átomo de bromo, 0 o 1 átomo de yodo y 0-14 átomos de hidrógeno; a condición de que el compuesto no sea uno de los siguientes compuestos:



9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 3, 4 y 8, en donde B es fenilo o piridinilo sustituidos.

10. Un compuesto para el uso según la reivindicación 2, o un compuesto según las reivindicaciones 5 y 9, en donde B está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, alquilo C<sub>1-3</sub>, e hidroxialquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

5

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en donde B se selecciona de los siguientes grupos:

