

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 387**

51 Int. Cl.:

C07C 291/02 (2006.01)

C07C 405/00 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2009 E 09742454 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2274279**

54 Título: **Prostamidas donadoras de óxido nítrico**

30 Prioridad:

09.05.2008 US 52084 P

19.12.2008 US 139333 P

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

07.11.2013

73 Titular/es:

NICOX S.A. (100.0%)

**Drakkar 2, Bat D, 2405 Route des Dolines
CS 10313 Sophia Antipolis - Valbonne, FR**

72 Inventor/es:

BENEDINI, FRANCESCA;

BIONDI, STEFANO;

CHIROLI, VALERIO;

CHONG, WESLEY KWAN MUNG;

DONG, LIMING;

KRAUSS, ACHIM HANS-PTER;

NICOLI, FABIO;

PRASANNA, GANESH;

VERNIER, WILLIAM FRANCOIS y

YANG, YI

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 428 387 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

Prostamidas donadoras de óxido nítrico

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de prostaglandina. Más particularmente, la presente invención se relaciona con nitrooxiderivados de amidas de prostaglandina (conocidos además como prostamidas), composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso como fármacos para tratar glaucoma e hipertensión ocular.

10 El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por una pérdida progresiva del campo visual debido a daño irreversible del nervio óptico hasta el punto donde, si no se trata, puede resultar en ceguera total. El glaucoma ocurre cuando un desbalance en la producción y drenaje de fluido en el ojo (humor acuoso) aumenta la presión ocular hasta niveles poco saludables. La característica fisiopatológica principal del glaucoma es la presión intraocular elevada (IOP). La pérdida de campo visual, en una forma de glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), se asocia con un aumento sostenido de la presión intraocular del ojo enfermo. Además, se cree que la presión intraocular elevada sin pérdida de campo visual es indicativa de una etapa temprana de esta forma de POAG.

20 Se conoce que la IOP elevada puede ser al menos parcialmente controlada mediante la administración de fármacos lo que reduce la producción de humor acuoso dentro del ojo o aumenta el drenaje de fluido, tal como beta-bloqueadores, α -agonistas, agentes colinérgicos, inhibidores de anhidrasa carbónica, o análogos de prostaglandina.

25 Varios efectos secundarios se asocian con los fármacos utilizados habitualmente para tratar el glaucoma. Los beta-bloqueadores tópicos muestran serios efectos secundarios pulmonares, depresión, fatiga, confusión, impotencia, pérdida del cabello, insuficiencia cardíaca y bradicardia. Los α -agonistas tópicos tienen una incidencia bastante alta de reacciones alérgicas o tóxicas; los agentes colinérgicos tópicos (mióticos) pueden causar efectos secundarios visuales.

30 Los análogos de prostaglandina tópicos (bimatoprost, latanoprost, travoprost y unoprostone) usados en el tratamiento de glaucoma pueden producir efectos secundarios oculares, tales como aumento de la pigmentación del iris, irritación ocular, hiperemia conjuntival, iritis, uveítis y edema macular (Martindale, Trigésima tercera edición, pág. 1445).

35 La patente de Estados Unidos núm. 3,922,293 describe monocarboxiacilatos de prostaglandinas tipo F y sus isómeros 15 β , en la posición C-9, y procesos para prepararlos; la patente de Estados Unidos núm. 6,417,228 describe 13-aza prostaglandinas que tienen actividad agonista del receptor PGF_{2 α} funcional y su uso para tratar glaucoma e hipertensión ocular.

WO90/02553 describe el uso de derivados de prostaglandina de PGA, PGB, PGE y PGF, en los que la cadena omega contiene una estructura anular, para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

40 WO00/51978 describe nuevas prostaglandinas nitrosadas y/o nitrosiladas, particularmente nuevos derivados de PGE₁, nuevas composiciones y su uso para tratar disfunciones sexuales.

45 La patente de Estados Unidos núm. 5,625,083 describe dinitroglicerol ésteres de prostaglandinas que pueden usarse como vasodilatadores, agentes antihipertensivos cardiovasculares o broncodilatadores.

La patente de Estados Unidos núm. 6,211,233 describe compuestos de la fórmula general A-X₁-NO₂, en donde A contiene un residuo de prostaglandina, particularmente PGE₁, y X₁ es un puente conector bivalente, y su uso para tratar la impotencia.

50 WO2007/000641 describe nitroderivados de prostaglandinas que pueden usarse para el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular.

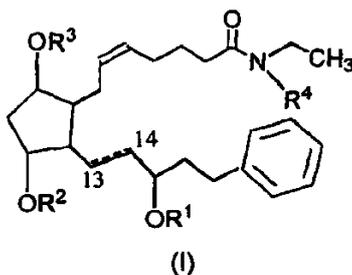
CAMPO DE LA INVENCIÓN

55 Es un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos derivados de prostaglandinas capaces no solo de eliminar o al menos reducir los efectos secundarios asociados con estos compuestos, sino que poseen además una actividad farmacológica mejorada. Sorprendentemente se encontró que ciertos nitroderivados de prostaglandina tienen una eficacia mejorada para reducir la IOP y un perfil general mejorado comparado con los análogos de prostaglandina conocidos en términos de intervalo amplio de aplicabilidad terapéutica y para el tratamiento de enfermedades de los ojos y de actividad y tolerabilidad potenciada. Particularmente, se reconoció que los nitroderivados de prostaglandina de la presente invención

puede emplearse para tratar el glaucoma y la hipertensión ocular. Los compuestos de la presente invención están indicados para la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con glaucoma crónico de ángulo cerrado que se sometió a iridotomía periférica con láser o iridoplastia.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I):



10

en donde el símbolo = representa un enlace simple o doble en la configuración cis o trans; R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-(C(O)OR^6)_n-ONO_2$, siempre que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no puedan todos ser H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenoilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros; en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenoilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

15

20

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

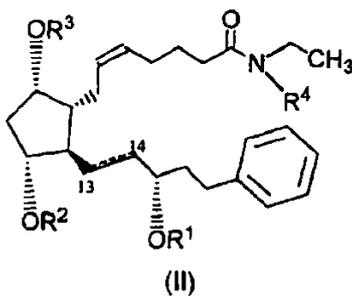
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde al menos dos de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son H, o en donde R_1 y R_2 son ambos H, o en donde R_1 , R_2 y R_3 son H, o en donde el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un doble enlace.

25

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I) en donde R_1 y R_2 son ambos H y el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un doble enlace, o en donde R_1 , R_2 y R_3 son H y el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un doble enlace.

30

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II):



35

en donde el símbolo = representa un enlace simple o doble en la configuración cis o trans; R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no puedan todos ser H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenoilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros; en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenoilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de

40

halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO₂ o ONO₂; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

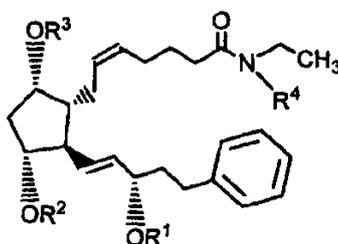
5 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II) en donde al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ son H, o en donde R¹ y R² son ambos H, o en donde R², R³ y R⁴ son H.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II) en donde el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un enlace simple o un doble enlace.

10 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II) en donde R¹, R³ y R⁴ son H, y el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un enlace simple.

15 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II) en donde R², R³ y R⁴ son H, y el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un enlace simple.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III):

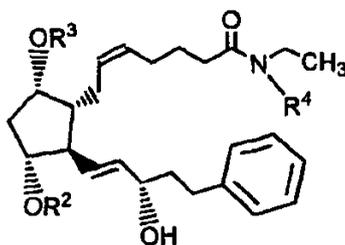


(III)

20 en donde R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, -C(O)R⁵-ONO₂, -C(O)OR⁵-ONO₂, -C(O)R⁵R⁶-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-ONO₂, -C(O)R⁵-[OC(O)R⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)CR⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)R⁶]_n-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-[C(O)OR⁶]_n-ONO₂, siempre que R¹, R², R³ y R⁴ no puedan todos ser H; cada R⁵ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alquenilo, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y heterocíclico de C₄₋₁₀ miembros; en donde cada uno de dicho C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alquenilo, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C₄₋₁₀ miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO₂ o ONO₂; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III) en donde al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ son H.

35 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IV):



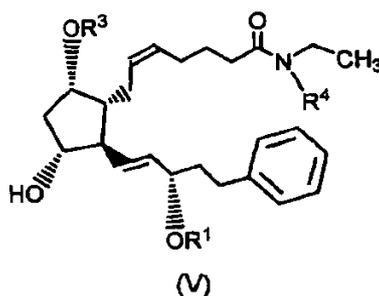
(IV)

40 en donde R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, -C(O)R⁵-ONO₂, -C(O)OR⁵-ONO₂, -C(O)R⁵R⁶-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-ONO₂, -C(O)R⁵-[OC(O)R⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)CR⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)R⁶]_n-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-[C(O)OR⁶]_n-ONO₂, siempre que R², R³ y R⁴ no puedan todos ser H; cada R⁵ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alquenilo, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀

cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y heterocíclico de C₄₋₁₀ miembros; en donde cada uno de dicho C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alqueno, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C₄₋₁₀ miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO₂ o ONO₂; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IV) en donde al menos dos de R², R³ y R⁴ son H.

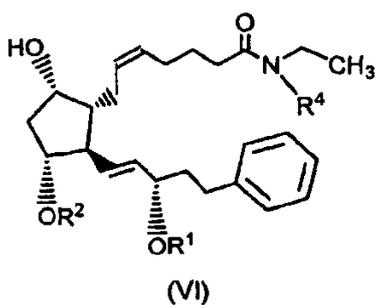
En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (V):



en donde R¹, R³ y R⁴ son cada uno independientemente H, -C(O)R⁵-ONO₂, -C(O)OR⁵-ONO₂, -C(O)R⁵R⁶-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-ONO₂, -C(O)R⁵-[OC(O)R⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)CR⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)R⁶]_n-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-[C(O)OR⁶]_n-ONO₂, siempre que R¹, R³ y R⁴ no puedan todos ser H; cada R⁵ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alqueno, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y heterocíclico de C₄₋₁₀ miembros; en donde cada uno de dicho C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alqueno, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C₄₋₁₀ miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO₂ o ONO₂; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (V) en donde al menos dos de R¹, R³ y R⁴ son H, o en donde R¹ es H.

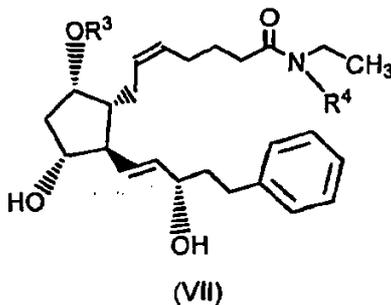
En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VI):



en donde R¹, R² y R⁴ son cada uno independientemente H, -C(O)R⁵-ONO₂, -C(O)OR⁵-ONO₂, -C(O)R⁵R⁶-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-ONO₂, -C(O)R⁵-[OC(O)R⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)CR⁶]_n-ONO₂, -C(O)R⁵-[(O)R⁶]_n-ONO₂, -[C(O)R⁵]_m-[C(O)OR⁶]_n-ONO₂, siempre que R¹, R² y R⁴ no puedan todos ser H; cada R⁵ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alqueno, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y heterocíclico de C₄₋₁₀ miembros; en donde cada uno de dicho C₁₋₉ alquilo, C₂₋₉ alqueno, C₂₋₉ alquinilo, C₁₋₉ alcoxi, C₂₋₉ alcoxialquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C₄₋₁₀ miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO₂ o ONO₂; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

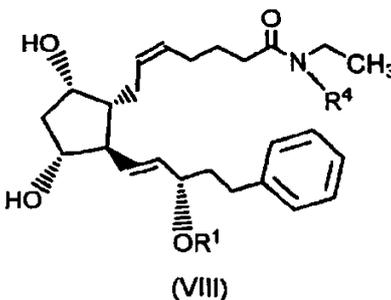
En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VI) en donde al menos dos de R^1 , R^2 y R^4 son H.

5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VII):



10 en donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^3 y R^4 no puedan ser ambos H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros; en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

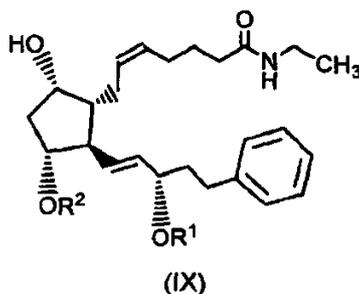
En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII):



20 en donde R^1 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^1 y R^4 no puedan ser ambos H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros; en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VIII) en donde R^1 es H.

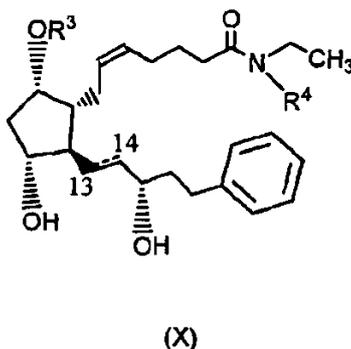
En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IX):



5 en donde R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-$
 10 ONO_2 , $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$,
 siempre que R^1 y R^2 no puedan ser ambos H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente
 15 seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenoilo, C_{2-9} alquinoilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y
 heterocíclico de C_{4-10} miembros; en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenoilo, C_{2-9} alquinoilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9}
 20 alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos
 con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y
 cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IX) en donde R^1 es H.

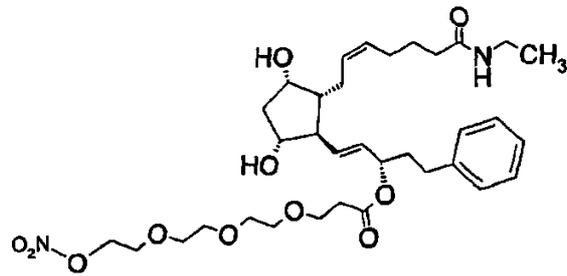
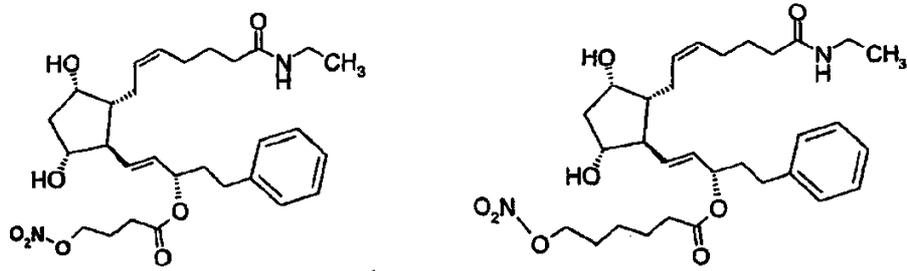
15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (X):



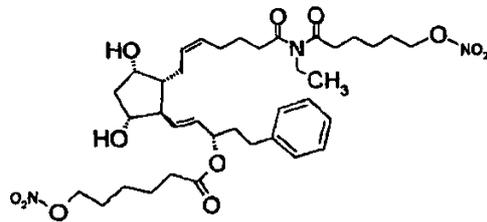
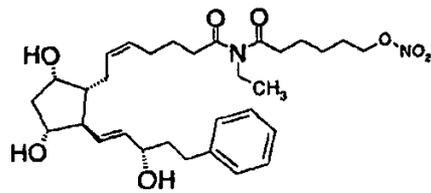
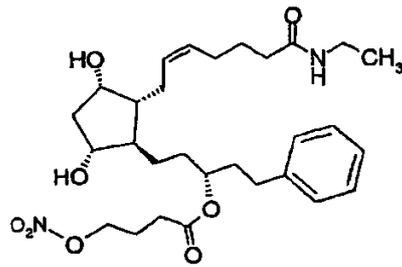
20 en donde el símbolo = representa un enlace simple o doble en la configuración cis o trans; R^3 y R^4 son cada uno
 independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-$
 25 ONO_2 , $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^3 y R^4 no puedan
 ser ambos H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionada de C_{1-9} alquilo, C_{2-9}
 alquenoilo, C_{2-9} alquinoilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10}
 miembros; en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenoilo, C_{2-9} alquinoilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10}
 30 cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro,
 azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ; cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente
 seleccionada de 1 a 6; o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula (X) en donde el enlace entre los átomos
 30 de carbono en las posiciones 13 y 14 es un doble enlace.

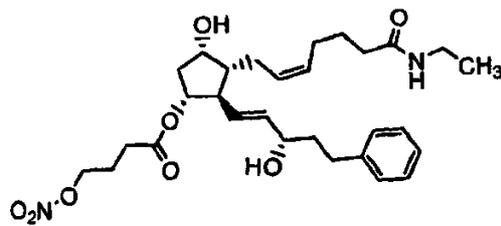
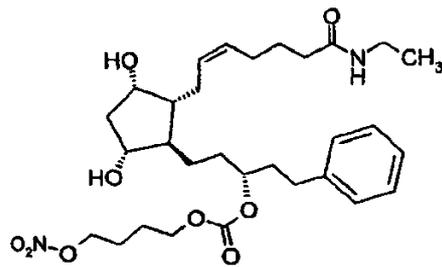
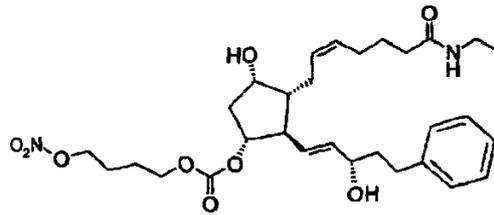
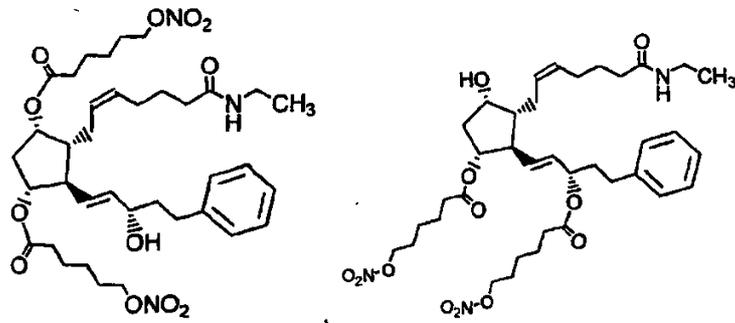
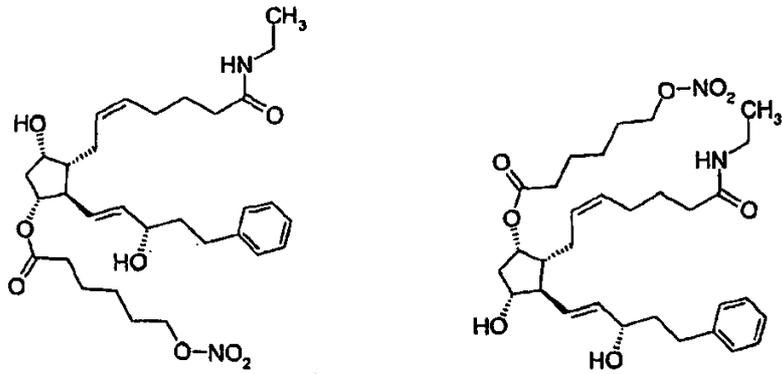
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado de grupo que consiste de:



5

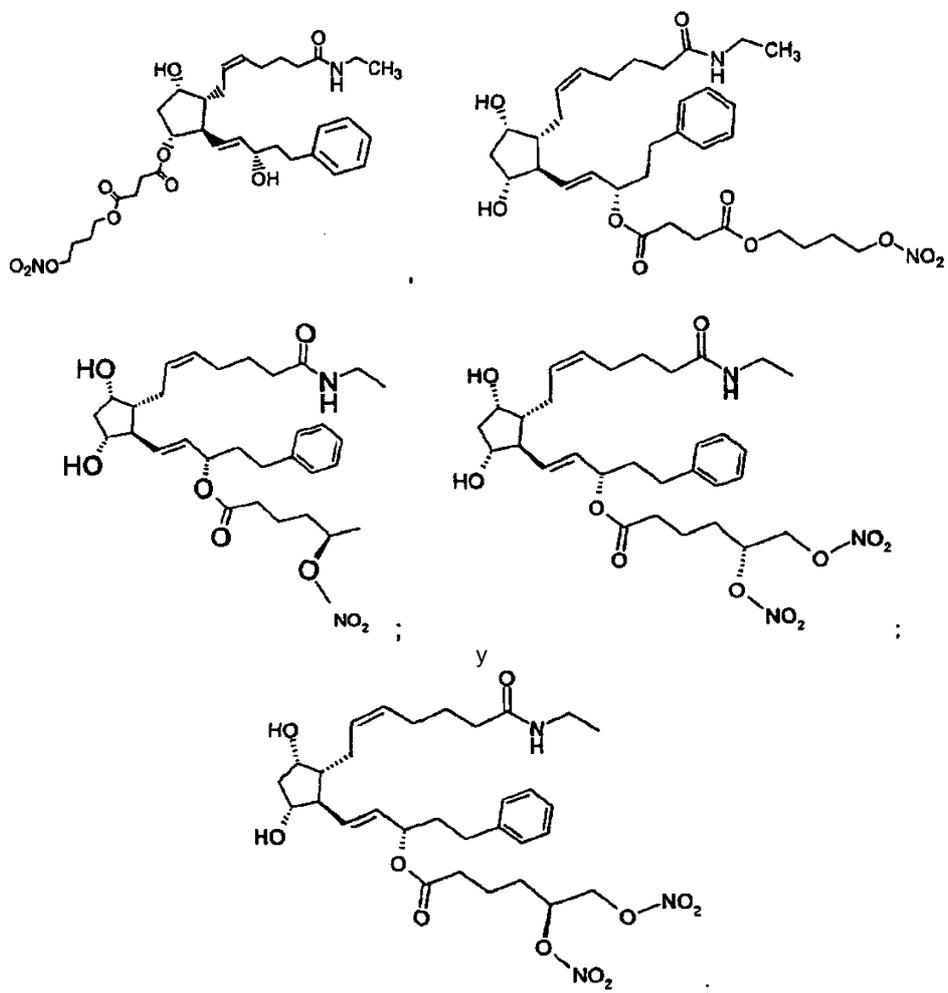


10



5

10



5

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

10

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) a (X) para su uso como un medicamento, o para la preparación de un medicamento para tratar el glaucoma y la hipertensión ocular.

15

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) a (X) y/o una sal o estereoisómero de estos, o tal composición farmacéutica en una forma adecuada para la administración tópica.

20

En aún otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica como se describe en la presente descripción para usar en el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular, o en donde el compuesto se administra como una solución, suspensión o emulsión en un vehículo oftálmicamente aceptable .

25

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) a (X) y/o una sal o estereoisómero de esta como se describe en la presente descripción y (i) un beta-bloqueador o (ii) un inhibidor de anhidrasa carbónica o (iii) un agonista adrenérgico; o un derivado nitrooxi de este.

Definiciones

Como se usa en la presente, los términos "que comprende" y "que incluyen" se usan en su sentido abierto, no-limitante.

5 Como se usa en la presente, el término "sustituido," significa que el grupo especificado o porción que porta uno o más sustituyentes. El término "insustituido" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes.

Como se usa en la presente, el término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado es no sustituido o es sustituido por uno o más sustituyentes.

10 Como se usa en la presente, los términos "trata," "tratar" o "tratamiento" incluye el tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

15 Como se usa en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere al portador, diluyente, excipientes y/o sal que debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de mismo.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada saturado. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, isohexilo, heptilo, octilo y similares.

20 Como se usa en la presente, el término "alqueno" significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada con al menos un enlace doble, es decir, un C=C. Los grupos alqueno ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, vinilo, propeno, buteno, penteno, hexeno, hepteno, octeno y similares.

25 Como se usa en la presente, el término "alquino" significa un hidrocarburo de cadena recta o ramificada con al menos un enlace triple, es decir, un C≡C. Los grupos alquino ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, acetileno, propargilo, butino, pentino, hexino, heptino, octino y similares.

30 Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo saturado cíclico. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

35 Como se usa en la presente, el término "cicloalqueno" significa un hidrocarburo cíclico con al menos un enlace doble, es decir, un C=C. Los grupos cicloalqueno ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno y similares.

40 Como se usa en la presente, el término "cicloalquino" significa un hidrocarburo cíclico con al menos un enlace triple, es decir, un C≡C. Los grupos cicloalquino ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, ciclohexino, cicloheptino, ciclooctino y similares.

45 Como se usa en la presente, el término "alcoxi" significa un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada unido a través de oxígeno. Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, hexoxi, isohexoxi, heptoxi, octoxi y similares.

50 Como se usa en la presente, el término "alqueno" significa un hidrocarburo saturado de cadena recta o de cadena ramificada en donde un átomo de hidrógeno se elimina de cada uno de los carbonos terminales. Los grupos alqueno ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno y similares.

Como se usa en la presente, el término "halo" o "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

55 Como se usa en la presente, los términos "heterocíclicos" y "heterociclicos" significan un grupo cíclico aromático o no-aromático que contiene uno a cuatro heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de O, S y N, en donde cada grupo tiene de 3 a 10 átomos en su sistema anular. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 3 átomos en su sistema anular, mientras que los grupos heterocíclicos aromáticos tienen al menos 5 átomos en su sistema anular. Los grupos heterocíclicos incluyen sistema anulares fusionados tales como anillos benzo-fusionados y similares. Un grupo heterocíclico de 3 miembros ilustrativos es aziridina; el grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidina (derivado de azetidina); el grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo; el grupo heterocíclico de 7 miembros es azepinilo; y un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo.

60 Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen, pero sin limitarse a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo,

tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxano, 1,3-dioxolano, pirazolilo, ditanilo, ditiolano, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, 3H-indolilo y quinolinilo.

5 Los ejemplos de grupos (heteroarilo) heterocíclicos aromáticos incluyen, pero sin limitarse a, piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazano, benzofurazano, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo.

10 Los grupos anteriores pueden estar C-enlazados o N-enlazados donde sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-il (N-enlazado) o pirrol-3-il (C-enlazado). Más aun, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-il (N-enlazado) o imidazol-3-il (C-enlazado). Los grupos heterocíclicos pueden ser opcionalmente sustituidos en cualquier átomo(s) de carbono, azufre o nitrógeno del anillo por uno o a dos oxígenos (oxo), por anillo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con porciones oxo es 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

15 Los anillos aromático heterocíclicos de cinco a seis miembros ilustrativos con uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre incluyen, pero sin limitarse a, isotiazolilo, piridinilo, piridiazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y similares.

20 Los anillos heterocíclicos de cinco a ocho miembros parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados ilustrativos que tienen uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno incluyen, pero sin limitarse a, 3H-1,2-oxatolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y similares. Anillos de cinco miembros ilustrativos adicionales son furilo, tienilo, 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, pirrolilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolano, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, imidazolilo, 2H-imidazolilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2-ditiolilo, 1,3-ditiolilo, 3H-1,2-oxatolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatolilo. Anillos de seis miembros ilustrativos adicionales son 2H-pirano, 4H-pirano, piridinilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxano, morfolinilo, 1,4-ditanilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo. Anillos de siete miembros ilustrativos adicionales son azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y 1,2,4-diazepinilo. Anillos de ocho miembros ilustrativos adicionales son ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo.

40 Los grupos heterocíclicos de 3-10 miembros ilustrativos incluyen, pero sin limitarse a, oxetano, azetidina, tetrahidrofurano, pirrolidina, 2,5-dihidro-1H-pirrole, 1,3-dioxolano, isoxazolidina, oxazolidina, pirazolidina, imidazolidina, pirrolidin-2-ona, 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno, pirrolidina-2,5-diona, tetrahidro-2H-pirano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 1,4-dioxano, morfolina, piperazina, tiomorfolina, piperidin-2-ona, piperidin-4-ona, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,3-oxazinan-2-ona, morfolin-3-ona, piperazina-2-ona, azepano, 1,4-oxazepano, 1,4-diazepano, azepan-2-ona, 1,4-diazepan-5-ona, quinuclidina, 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptano, 8-aza-bicyclo[3.2.1]octano, 5-oxa-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-3-ona, 2-oxa-5-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-ona, 1-metil-5,6-pirrolil-7-oxa-bicyclo[2.2.1]heptano, 6-aza-bicyclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ona, 2,2-dimetil-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirrole, 3,3-ciclohexilpirrolidina, 1,5-diaxa-9-azaspiro[5,5]undecano, octahidro-1H-isoindol, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, octahidropirrol[1,2a]pirazina, octahidro-1H-pirido[1,2a]pirazina, octahidropirrol[3,4-c]piridina-3-ona, decahidropirazino[1,2-a]azepina, furano, 1H-pirrole, isoxazol, oxazol, 1 H-pirazol, 1H-imidazol, tiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 4H-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, piridina-2(1H)-ona, 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol, 6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol, imidazo[2,1-b][1,3,4-c]piridina, 4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina, 4,5,6,7-tetrahidrotiazol[5,4-c]piridina, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, quinolina, isoquinolina, 2,3-dihydrobenzofurano, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidro-1H-isocromeno, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4H-benzo[d][1,3]dioxano, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina, benzofurano, 1H-indol, benzo[d]oxazol, 1H-benzo[d]imidazol, H-imidazo[1,2-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina-3(2H)-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-isoxazol[4,3-d]azepina y 6,7,8,9-tetrahidro-2H-[1,2,4]triazolo[4,3-g][1,4]diazepin-3(5H)-ona.

Se entiende que si una porción carbocíclica o heterocíclica puede estar unida o de cualquier otra forma enlazada a un sustrato designado, a través de átomos del anillo diferentes sin denotar un punto de unión específico, entonces todos los

puntos posibles se destinan, ya sea a través de un átomo de carbono o, por ejemplo, un átomo de nitrógeno trivalente. Por ejemplo, el término "piridilo" significa 2-, 3-, o 4-piridilo, el término "tienilo" significa 2-, o 3-tienilo, y así sucesivamente.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen las sales de adición ácidas y básicas (que incluyen las disales) de estas. Las sales de adición ácidas adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzoato, hidrocloreto/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

15 Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. Para un estudio de las sales adecuadas, ver "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, y Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

20 Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención puede prepararse fácilmente al mezclar juntas las soluciones de un compuesto de la invención y el ácido o base, deseado según sea adecuado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizado a casi no-ionizado.

25 Los compuestos de la invención que son complejos, tales como clatratos y complejos de inclusión de fármaco-huésped, están dentro del alcance de la invención. En contraste a los solvatos antes mencionados, el fármaco y el huésped se presentan en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Se incluyen además los complejos que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados, o no-ionizados. Para un estudio de tales complejos, ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Haleblan (agosto 1975).

30 Los compuestos de la invención incluyen todos los polimorfos e isómeros de estos, que incluyen isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos definidos de aquí en adelante y compuestos marcados isotópicamente.

35 Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto contiene un grupo alqueno o alqueno, los isómeros geométricos cis/trans (o Z/E) son posibles. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima una porción aromática, puede ocurrir el isomerismo tautomérico ('tautomería'). De ello se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

40 Todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, se encuentran incluidos dentro del alcance de la invención, incluyendo los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de estos. Además se incluyen las sales de adición ácidas o básicas en donde el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

45 Los isómeros cis/trans se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

50 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso cuando el compuesto de la invención contiene una porción ácida o básica, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o los dos diastereoisómeros convertidos al enantiómero(s) puro correspondiente por medios bien conocidos por una persona experta.

55 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de estos) pueden obtenerse en forma enantioméricamente-enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% isopropanol, típicamente de 2 a 20%, y de 0 a 5% de un alquilamina, típicamente 0.1% dietilamina. La concentración del eluato proporciona una mezcla enriquecida.

Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia [ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic compuestos" de E.L. Eliel (Wiley, Nueva York, 1994)].

5 La invención incluye todos los compuestos isotópicamente–marcados farmacéuticamente aceptables de la invención, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos con el mismo número atómico, pero con masa o número de masa atómica diferente de la masa o número de masa atómica que se encuentra generalmente en la naturaleza.

10 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tal como ^2H y ^3H , carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , y azufre, tal como ^{35}S .

15 Ciertos compuestos isotópicamente–marcados de la invención, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de distribución de tejidos en el sustrato y/o fármacos. Los isótopos radioactivos de tritio, es decir, ^3H , y carbono–14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vistas de su fácil incorporación y rápidos medios de detección.

20 La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar algunas ventajas terapéuticas como resultado de un incremento de la estabilidad metabólica, por ejemplo, un incremento de la vida media in vivo o reducción de los requerimientos de dosificación, de ahí que, en algunas circunstancias, pueden preferirse.

La sustitución con isótopos emisores de positrones tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , pueden ser útiles en estudios de Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

25 Los compuestos isotópicamente–marcados de la invención generalmente pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando reactivos adecuados isotópicamente–marcados en lugar del reactivo no–marcado previamente empleado.

30 El signo negativo o positivo entre paréntesis usado en la presente en la nomenclatura indica que el plano de dirección de la luz polarizada es girado por el estereoisómero particular.

35 El experto reconocerá que ciertos compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos que pueden estar en una configuración estereoquímica o geométrica particular, dando lugar a los estereoisómeros e isómeros configuracionales. Todos esos isómeros y mezclas de estos se incluyen en la invención. Se incluyen además los solvatos (hidratos) de los compuestos de la invención.

Otras características y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones que describen la invención.

40 Descripción detallada de la invención

45 Los ejemplos y preparaciones proporcionadas más abajo ilustran y ejemplifican los compuestos de la presente invención y los métodos de preparar tales compuestos. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se denote de cualquier otra forma, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se denote de cualquier otra forma, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros sencillos pueden obtenerse por métodos conocidos por aquellos con experiencia en la materia.

50 Generalmente, los compuestos de la invención pueden prepararse por procesos conocidos en las artes químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente descripción. Ciertos procesos para la fabricación de los compuestos de la invención se proporcionan como características adicionales de la invención y se ilustran en los esquemas de reacción proporcionados más abajo y en la sección experimental. El uso de varios grupos protectores en estas reacciones son bien conocidos además y se ejemplifican en Protective Groups In Organic Synthesis, Segunda Edición, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc. 1991, páginas 227–229.

55 La utilidad de los compuestos de la invención como agentes médicos para la reducción de la presión intraocular y en consecuencia para tratar el glaucoma se demuestra por la actividad de los compuestos en ensayos convencionales, que incluyen el ensayo in vivo y un ensayo de unión del receptor. Dichos ensayos proporcionan además un medio con el cual las actividades de los compuestos pueden compararse entre si y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los

resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo humanos, para el tratamiento de estas enfermedades.

5 Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico se pueden administrar como productos amorfos o cristalinos. Estos se pueden obtener, por ejemplo, como películas, polvos o tapones sólidos por métodos tales como la precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización, o secado por evaporación. El secado por microondas o radio frecuencia se puede usar para este propósito.

10 Los compuestos de la invención destinados para uso farmacéutico pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de estos). Generalmente, éstos se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente descripción para describir cualquier ingrediente distinto de los compuesto(s) de la invención. La selección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

15 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la entrega de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en el arte. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19va edición (Mack Publishing Company, 1995)].

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar directamente en el ojo, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina, estéril, isotónica de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no-biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico; un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa; o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelana, puede incorporarse junto con un conservante, tal como, tales como cloruro de benzalconio.

25 Los compuestos de la invención pueden incorporarse en varios tipos de formulaciones oftálmicas para suministrar en el ojo. Estos compuestos pueden combinarse con conservantes, surfactantes, potenciadores de la viscosidad, potenciadores de la penetración oftálmicamente aceptables, tampones, cloruro de sodio y agua para formar suspensiones o soluciones oftálmicas acuosas, estériles. Para preparar formulaciones estériles oftálmicas en ungüento, el ingrediente activo se combina con un conservante en un vehículo adecuado, tal como, aceite mineral, lanolina líquida, o vaselina blanca. Las formulaciones estériles oftálmicas en gel pueden prepararse al suspender el ingrediente activo en una base hidrófila preparada a partir de la combinación de, por ejemplo, carbopol-940 o similares de acuerdo con las formulaciones publicadas para preparaciones oftálmicas análogas; pueden incorporarse conservantes y agentes de tonicidad. Las formulaciones oftálmicas en solución pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en un tampón acuoso isotónico fisiológicamente aceptable. Más aun, la solución oftálmica puede incluir un surfactante oftálmicamente aceptable para ayudar a disolver el ingrediente activo. Además, la solución oftálmica puede contener un espesante tal como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metil-celulosa, polivinilpirrolidona, o similares para mejorar la retención del medicamento en el saco conjuntival.

30 Los compuestos de la invención son preferentemente formulados como suspensiones o soluciones oftálmicas tópicas con un pH de aproximadamente 4.5 a 7.8. Los compuestos estarán normalmente contenidos en estas formulaciones en una cantidad de 0.1% a 10% en peso, pero preferentemente en una cantidad de 0.25% a 5.0% en peso. Así, para la presentación tópica, 1 a 3 gotas de estas formulaciones serían suministradas a la superficie del ojo 1 a 4 veces al día de acuerdo con el criterio de rutina de un médico experto.

35 Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de estos o polímero que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y / o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

40 Complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas administración. Los complejos de inclusión y no-inclusión pueden usarse. Como una alternativa a la formación de complejos directa con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como un aditivo auxiliar, es decir como un portador, diluyente, o solubilizador. Más usado comúnmente para estos propósitos son las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas, cuyos ejemplos se encuentran en las solicitudes internacionales de patente núms. WO91/11172, WO94/02518 y WO98/55148.

Dependiendo de la enfermedad y condición del paciente, el término "tratamiento" como se usa en la presente puede incluir uno o más de tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

5 Como se mencionó anteriormente, los objetos de la presente invención son además las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la presente invención de la fórmula (I) junto con adyuvantes no tóxico y/o portadores típicamente empleados en el campo farmacéutico.

10 La ruta de administración preferida es tópica. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como soluciones, suspensiones o emulsiones (dispersiones) en un vehículo oftálmicamente aceptable. El término "vehículo oftálmico aceptable" como se usa en la presente se refiere a cualquier sustancia o combinación de sustancias que no son reactivas con los compuestos y adecuadas para la administración al paciente.

15 Se prefieren los vehículos acuosos adecuados para aplicación tópica en el ojo del paciente.

Otros ingredientes que pueden ser deseables para usar en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen antimicrobianos, conservantes, co-solventes, surfactantes y agentes mejoradores de la viscosidad.

20 La invención se relaciona además con un método para tratar glaucoma o hipertensión ocular, dicho método consiste poner en contacto una cantidad eficaz de una composición reductora de la presión intraocular con un ojo para reducir la presión del ojo y mantener dicha presión a un nivel reducido.

25 Las dosis de nitroderivados de prostaglandina pueden determinarse por técnicas clínicas estándar y están en el mismo intervalo o menos que aquellos descritos para los compuestos de prostaglandina no derivatizados, comercialmente disponibles correspondientes como se reporta en : Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 58va Ed., 2004; The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman, J. G. Hardman, L. e. Limbird, Décima Ed.

30 Las composiciones contienen 0.1–0.30 µg, especialmente 1–10 µg, por aplicación del compuesto activo.

El tratamiento puede llevarse a cabo de manera favorable por el que una gota de la composición, correspondiente a aproximadamente 30 µl, se administra aproximadamente 1 a 2 veces por día en el ojo del paciente.

35 Se contempla además que los compuestos de la presente invención pueden usarse con otros medicamentos conocidos por ser útiles en el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular, separadamente o en combinación. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con (i) beta-bloqueadores, tales como timolol, betaxolol, levobunolol y similares (ver la patente de Estados Unidos núm. 4,952,581); (ii) inhibidores de anhidrasa carbónica, tales como brinzolamida; (iii) agonistas adrenérgicos que incluyen derivados de clonidina, tales como apraclonidina o brimonidina (ver la patente de Estados Unidos núm. 5,811,443). Se contempla además la combinación con nitrooxiderivados de los compuestos anteriormente reportados, por ejemplo nitrooxi derivados de beta-bloqueadores tales como los descritos en la patente de Estados Unidos núm. 6,242,432.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

45 Ejemplos

En los ejemplos descritos más abajo, a menos que se indique de cualquier otra forma, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos pueden ser adquiridos de suministradores comerciales, tales como Sigma–Aldrich Chemical Company, Acros Organics, o Lancaster Synthesis Ltd. y pueden usarse sin purificación adicional a menos que se indique de cualquier otra forma. Tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno (CH₂Cl₂ o DCM), N,N–dimetilacetamida (DMA), acetonitrilo (MeCN o ACN), y N,N–dimetilformamida (DMF) pueden ser adquiridos en Aldrich en botellas selladas seguras y usados como se reciben. Todos los solventes pueden purificarse usando métodos estándar conocidos por aquellos con experiencia en la materia, a menos que se indique de cualquier otra forma. El éter de dietilo se abrevia como Et₂O. El acetato de etilo se abrevia como EtOAc o EA. El ácido trifluoroacético se denomina en abreviatura TFA. El ácido acético se denomina en abreviatura HOAc o AcOH. El trifluorometanosulfonato, o triflato, se denomina en abreviatura "OTf." El *terc*-butoxicarbonilo se denomina en abreviatura BOC. La 4–(N,N–dimetilamino)piridina se denomina en abreviatura DMAP. La N–metil–morfolina se denomina en abreviatura NMM. El acético anhídrido es Ac₂O. El hidrocloreuro de N–(3–dimetilaminopropil)–N'–etilcarbodiimida se denomina en abreviatura EDAC o EDC.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (a menos que se declare de cualquier otra forma), en solventes anhidros, y los frascos de reacción se ajustaron con septo de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. La cristalería se secó en horno y/o se secó con calor. Se realizó la química de microondas usando un optimizador Emrys™ Optimizer EXP de Personal Chemistry, Inc. (ahora Biotage). La cromatografía en capa delgada analítica (TLC) se realizó usando placas pre-recubiertas de gel de sílice con respaldo de vidrio 60 F 254 (Merck Art 5719) y eluido con relaciones de solventes adecuadas (v/v). Las reacciones se ensayaron por TLC o LCMS y terminaron a juzgar por el consumo del material de partida. La visualización de las placas de TLC se realizó con luz UV (254 nm de longitud de onda) o con un solvente de visualización de TLC adecuado y activado con calor. La HPLC analítica se realizó con instrumentos Waters o Agilent. La cromatografía rápida de columna (Still y otros, J. Org. Chem., 1978, 43, 2923) se realizó usando gel de sílice 60 (Merck Art 9385) o varios sistemas MPLC, tal como sistemas de purificación Biotage o ISCO (es decir, modelo Biotage SP4). La HPLC preparativa se realizó con varios métodos como sigue: sistema Prep LC 4000 de Water con columna C18 Ultra 120 de 10 mm de Peeke Scientific. HPLC preparativa masa-dirigida con un sistema Agilent A2Prep, con gradientes controlados por computadora de dos fases móviles (100% agua con 0.1 % ácido fórmico y 100% acetonitrilo con 0.1 % ácido fórmico) a través de una columna C18 XBridge, 250 mm x 30 mm., tamaño de partícula 5 micras, y recolección de fracción guiada por un tándem de detectores de arreglo de diodo UV y espectrómetro de masa (ESI). La purificación por cromatografía del fluido supercrítico (SFC) se realizó en Multigram II SFC de Berger Instruments usando la plataforma de software ProNTO. Se usó típicamente una columna Chiralpak AS-H 21.2 x 250 mm 5u y se eluyó con 20% MeOH en CO₂ a 140 bar. La tasa de flujo fue 60 ml/min. Los picos se recogieron con detección UV a 260 nm.

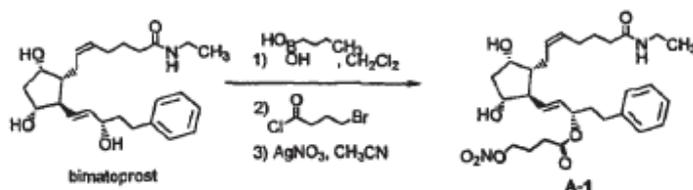
Las estructuras del compuesto en los ejemplos más abajo se confirmaron por uno o más de los siguientes métodos: espectroscopia de resonancia magnética de protones, espectroscopia de masa, y microanálisis elemental. Los espectros de resonancia magnética de protones (¹H NMR) se determinaron usando un espectrómetro Bruker que opera a intensidad de campo de 300, 400, o 700 megahertz (MHz). Los cambios químico se reportan en partes por millón (ppm, δ) a campo abajo de un estándar interno de tetrametilsilano. Alternativamente, espectros ¹H NMR se referenciaron con relación a las señales de los protones residuales en solventes deuterados como sigue: CDCl₃ = 7.25 ppm; DMSO-d₆ = 2.49 ppm; CD₃CN = 1.94 ppm, CD₃OD o metanol-d₄ = 3.30 ppm; C₆D₆ = 7.16 ppm. Las multiplicidades de los picos se designan de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; dd, doblete de doblete; t, triplete.; dt, doblete de tripletes; q, cuartete; br, ampliado; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en Hertz (Hz). Para la elucidación estructural detallada de los protones ejemplo seleccionados, los espectros NMR gCOSY, gHSQC, y gHMBC se adquirieron usando un espectrómetro NMR Bruker Avance 700 MHz equipado con una crió-sonda con las espirales de carbono y del protón y sintonizadas a 700,13 MHz 700.13 MHz y 176.07 MHz respectivamente. Una solución de aproximadamente 10 mg de muestra disuelta en 0.75 ml dimetilsulfóxido (d-6; 99.8% D) se usó para adquirir el espectro, que se referenció para la señal del solvente (2.50 ppm para el protón y 39.51 ppm para el carbono).

Los datos del espectro de masa (MS) se obtuvieron usando el espectrómetro de masa Agilent LC con ionización APCI o (ESI). Las Ms de alta resolución (HRMS) se realizaron en un espectrómetro de masa Agilent G3250AA LCMSD/TOF. Los microanálisis elementales se realizaron por Atlantic Microlab Inc. y dio resultados para los elementos declarados dentro de ±0.4% de los valores teóricos.

Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención pueden prepararse de maneras análogas a aquellas específicamente descritas más abajo.

Los ejemplos y preparaciones proporcionadas más abajo ilustran y ejemplifican los compuestos de la presente invención y los métodos de preparar tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. El técnico con experiencia reconocerá que los diferentes ácidos, aminos, alquil haluros, aril haluros, reactivos de acoplamiento, y heterociclos pueden ser sustituidos en las siguientes descripciones para adaptarse a las preparaciones de una modalidad deseada. Los siguientes métodos pueden escalarse hacia arriba o hacia abajo para adaptarse a la cantidad de material deseada

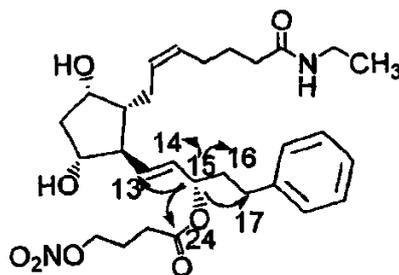
Esquema A



Ejemplo A-1 (NCX 469)

5 (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(Nitrooxi)butanoato (A-1)

10 Siguiendo un procedimiento análogo a Bundy, G. L.; Peterson, D. C.; Cornette, J. C.; Miller, W. L.; Spilman, C. H.; Wilks, J. W. J. Med Chem. 1983, 26, 1089-1099, a una solución de bimataprost (Cayman Chemicals; 200 mg, 0.481 mmol) en diclorometano (4.8 ml) se añadió ácido butilborónico (55.0 mg, 0.541 mmol). Después de 1 h a 42°C, un poco de diclorometano se evaporó y se añadió diclorometano fresco. Esta secuencia de evaporación-adición de solvente fresco se repitió 3 veces. Se añadieron tamices moleculares de 4A y la mezcla se agitó a 42°C por 18h. Se añadió cloruro de 4-bromobutirilo (0.061 ml, 0.53 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente por 48h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetonitrilo (2.4 ml). Se añadió nitrato de plata (163 mg, 0.962 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente por 18h. Unos 100 mg de nitrato de plata se añadieron y se agitaron a 40°C por 2h. La mezcla resultante se filtró a través de Celita, la cual se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró y se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y salmuera (2.5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2x2.5 ml), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua:acetonitrilo 65→25%, con 0.1% ácido acético) y las fracciones puras se concentraron a presión reducida para dar A-1 (57mg, 22%) como un aceite amarillo. La regioquímica de acilación en el alcohol en C-15 se confirmó usando COSY y HMBC NMR. Las correlaciones entre H₁₅ y C₁₃, C₁₄, C₁₆, C₁₇, C₂₄, H₁₄ y H₁₆ se observaron como se representa en la estructura más abajo:



25

Específicamente después de estos múltiples análisis de NMR, el protón metino asignado a C15, δ 5.20 (q, J=6.47 Hz, 1 H), el cual a su vez mostró correlaciones en el HMBC para el carbonil éster a δ 171, adicionalmente a C13, 14, 16, y 17.

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.00 (t, J=7.16 Hz, 3 H), 1.27 – 1.58 (m, 4 H), 1.83 – 2.04 (m, 9 H), 2.07 – 2.30 (m, 3 H), 2.45 (t, J=7.25 Hz, 2 H), 2.62 (t, J=7.72 Hz, 2 H), 2.97 – 3.12 (m, 2 H), 3.63 – 3.77 (m, 1 H), 3.88 – 3.97 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.51 – 4.63 (m, 3 H), 5.20 (q, J=6.47 Hz, 1 H), 5.25 – 5.34 (m, 1 H), 5.38 – 5.57 (m, 3 H), 7.14 – 7.22 (m, 3 H), 7.25 – 7.34 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H).

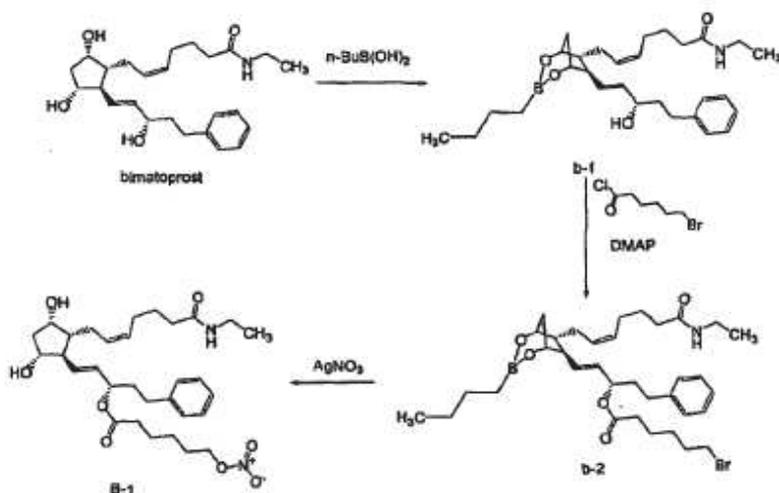
¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.81, 21.76, 24.81, 25.32, 26.29, 29.92, 30.89, 33.21, 34.92, 35.69, 40.01, 44.01, 48.75, 54.24, 69.49, 72.89, 73.80, 75.47, 125.86, 128.22, 128.35, 128.99, 129.31, 135.81, 141.22, 171.36, 171.57.

LCMS (ESI): *m/z* 585.0 [MK]⁺.

35 HRMS (TOF): Calcul. para C₂₉H₄₂N₂O₈Na [MNa]⁺: 569.28334. Encontrado: 569.28202.

Anál. Calcul. para C₂₉H₄₂N₂O₈–0.8H₂O: C, 62.08; H, 7.83; N, 4.99. Encontrado: C, 61.87; H, 7.82; N, 4.95.

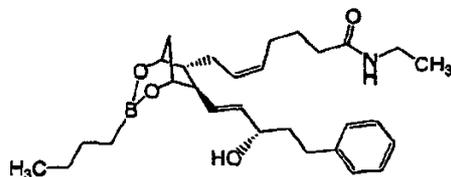
Esquema B



Ejemplo B-1 (NCX470)

5 (1*S*,2*E*)-3-((1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-[(2*Z*)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato (B-1)

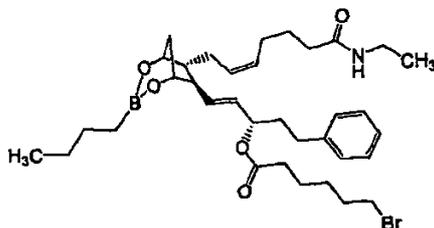
10 Etapa 1: (5*Z*)-7-((6*R*,7*R*)-3-Butil-7-[(1*E*,3*S*)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-*N*-etilhept-5-enamida (b-1)



15 Siguiendo un procedimiento análogo a Bundy, G. L.; Peterson, D. C.; Cornette, J. C.; Miller, W. L.; Spilman, C. H.; Wilks, J. W. J. Med. Chem. 1983, 26, 1089-1099, a una solución de bimatoprost (Cayman Chemicals 16820, Lot 188757; 679 mg, 1.63 mmol) en DCM (10.9 ml) se añadió ácido butilborónico (187 mg, 1.84 mmol). Después de 1 hora a 42°C, el solvente se eliminó a presión reducida y se secó con una bomba de alto vacío por 2 horas. Se añadió DCM fresco y se agitó a 42°C por otra hora. El solvente se eliminó y se secó con una bomba de alto vacío por 1.5 hora. DCM fresco se añadió nuevamente y se agitó a 42°C por 16 horas. El solvente se evaporó y se secó en un horno de vacío a 45°C por 3 horas para dar 904 mg (100%) de boronato **b-1** como un aceite, el cual se usó directamente en la próxima etapa sin purificación adicional.

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.50 - 0.66 (m, 2 H), 0.76 - 0.91 (m, 3 H), 0.98 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.35 (m, 4 H), 1.52 (quin, $J=7.39$ Hz, 2 H), 1.57 - 1.71 (m, 2 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.78 - 2.09 (m, 6 H), 2.08 - 2.23 (m, 2 H), 2.23 - 2.32 (m, 1 H), 2.52 - 2.65 (m, 2 H), 2.95 - 3.12 (m, 2 H), 3.79 - 3.93 (m, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 4.25 (br. s., 1 H), 4.75 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 5.26 - 5.54 (m, 4 H), 7.09 - 7.22 (m, 3 H), 7.26 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H), 7.62 - 7.82 (m, 1 H).

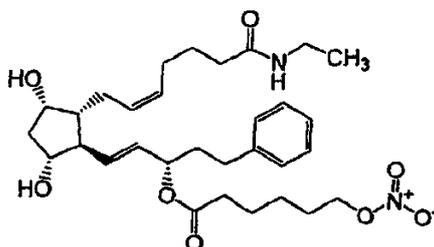
25 Etapa 2: (1*S*,2*E*)-3-((6*R*,7*R*)-3-Butil-7-[(2*Z*)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-Bromohexanoato (b-2)



A una solución de **(5Z)-7-((6R,7R)-3-butyl-7-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-N-etilhept-5-enamida** (b-1; 1.63 mmol) en DCM (12 ml) a 0°C se le introdujeron lentamente DMAP (226 mg, 1.79 mmol) y cloruro de 6-bromohexanoilo (282 ul, 1.88 mmol). Después de 3 días a temperatura ambiente, otros 0.25 eq. de DMAP (57 mg) y 0.25 eq. de cloruro de 6-bromohexanoilo (71 ul) se añadieron y se dejó agitar a temperatura ambiente por un día. Se añadieron 0.25 eq. adicionales de cloruro de 6-bromohexanoilo (71 ul) y se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 1330 mg del éster b-2 crudo como un aceite amarillo claro, el cual se usó sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.57 (s, 2 H), 0.77 – 0.92 (m, 3 H), 0.98 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H), 1.18 – 1.32 (m, 4 H), 1.39 (d, *J*=6.57 Hz, 3 H), 1.46 – 1.64 (m, 4 H), 1.81 (dt, *J*=13.89, 6.95 Hz, 6 H), 1.95 – 2.08 (m, 3 H), 2.08 – 2.24 (m, 2 H), 2.29 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H), 2.51 – 2.62 (m, 3 H), 3.03 (dd, *J*=7.33, 5.56 Hz, 2 H), 3.62 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H), 4.01 (s, 1 H), 4.19 – 4.33 (m, 1 H), 5.03 – 5.18 (m, 1 H), 5.36 (d, *J*=6.32 Hz, 2 H), 5.47 – 5.57 (m, 2 H), 7.16 (d, *J*=7.58 Hz, 3 H), 7.26 (d, *J*=7.07 Hz, 2 H), 7.61 – 7.81 (m, 1 H).

Etapa 3: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato (B-1)



A una solución de **(1S,2E)-3-((6R,7R)-3-butyl-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-bromohexanoato** (b-2; 1.63 mmol) en MeCN (10.1 ml) se añadió nitrato de plata (1030 mg, 6.06 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por dos días, se añadieron otros 0.5 eq. de nitrato de plata (217 mg) y se agitó a temperatura ambiente por tres días. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita. El sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó después por HPLC preparativa de fase inversa (agua:acetonitrilo, con 0.1% ácido acético) para dar 372 mg (39.7%) de nitrato **B-1** como un aceite amarillo-parduzco.

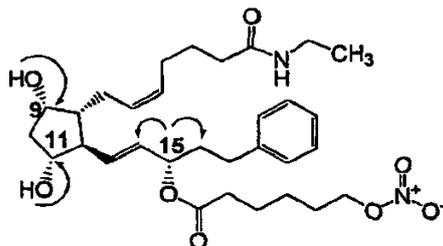
¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.97 (t, *J*=7.08 Hz, 3 H), 1.28 – 1.37 (m, 3 H), 1.42 (ddd, *J*=14.04, 5.64, 2.43 Hz, 1 H), 1.47 (qd, *J*=7.45, 7.30 Hz, 2 H), 1.52 – 1.58 (m, *J*=7.63, 7.63, 7.52, 7.30 Hz, 2 H), 1.62 – 1.68 (m, *J*=7.35, 7.35, 7.19, 6.86 Hz, 2 H), 1.81 – 1.90 (m, 2 H), 1.93 (q, *J*=7.08 Hz, 3 H), 1.97 (t, *J*=7.52 Hz, 2 H), 2.08 (dd, *J*=13.49, 5.97 Hz, 1 H), 2.13 – 2.21 (m, 2 H), 2.29 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H), 2.58 (t, *J*=7.96 Hz, 2 H), 2.99 – 3.05 (m, 2 H), 3.66 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J*=4.87 Hz, 1 H), 4.49 (t, *J*=6.63 Hz, 1 H), 4.56 (d, *J*=5.75 Hz, 1 H), 5.15 (q, *J*=6.63 Hz, 1 H), 5.26 (t, *J*=7.08 Hz, 1 H), 5.38 – 5.45 (m, 1 H), 5.45 – 5.52 (m, 1 H), 7.16 (d, *J*=7.96 Hz, 2 H), 7.26 (t, *J*=7.52 Hz, 1 H), 7.63 – 7.73 (m, 1 H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.79, 24.02, 24.57, 24.78, 25.31, 25.71, 26.28, 30.89, 33.19, 33.48, 34.91, 35.74, 44.01, 48.75, 54.18, 69.47, 73.3, 73.65, 75.48, 125.83, 128.20, 128.32, 128.95, 129.09, 129.29, 135.61, 141.21, 171.53, 171.97.

Se encontró que el espectro NMR del protón, gCOSY, gHSQC, y gHMBC era consistente con la estructura representada, basado en la inspección detallada de los cambios químicos del protón, integración, acoplamiento, así como correlación homo y hetero-nuclear clave observada en el espectro 2D. La ausencia de correlaciones de carbono en el espectro HSQC permitió la identificación de protones de hidroxilo. La observación de las correlaciones de los protones de hidroxilo al metino

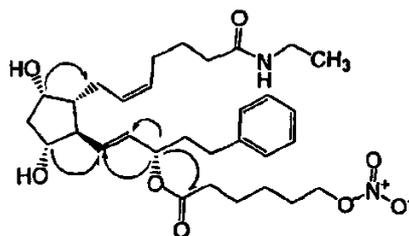
vecino y protones de metileno en el espectro COSY permitió la determinación de la sustitución del anillo ciclopentilo. La observación de las correlaciones clave en el espectro HMBC a partir de las señales de hidroxilo y metino para las distintas resonancias del carbono permitieron la confirmación adicional de la estructura.

5 Correlaciones COSY claves observadas para el Ejemplo B-1:



10 El COSY y HSQC ayudó asignar los protones hidroxilo a resonancias a δ 4.56 (d, $J=5.75$ Hz, 1 H) y 4.40 (d, $J=4.87$ Hz, 1 H) y protones de metino: C-9 a δ 3.89 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H), C-11 a δ 3.66 (t, $J=7.96$ Hz, 1 H), y C15 a δ 5.15 (q, $J=6.63$ Hz, 1 H).

Correlaciones HMBC claves observadas para el Ejemplo B-1:



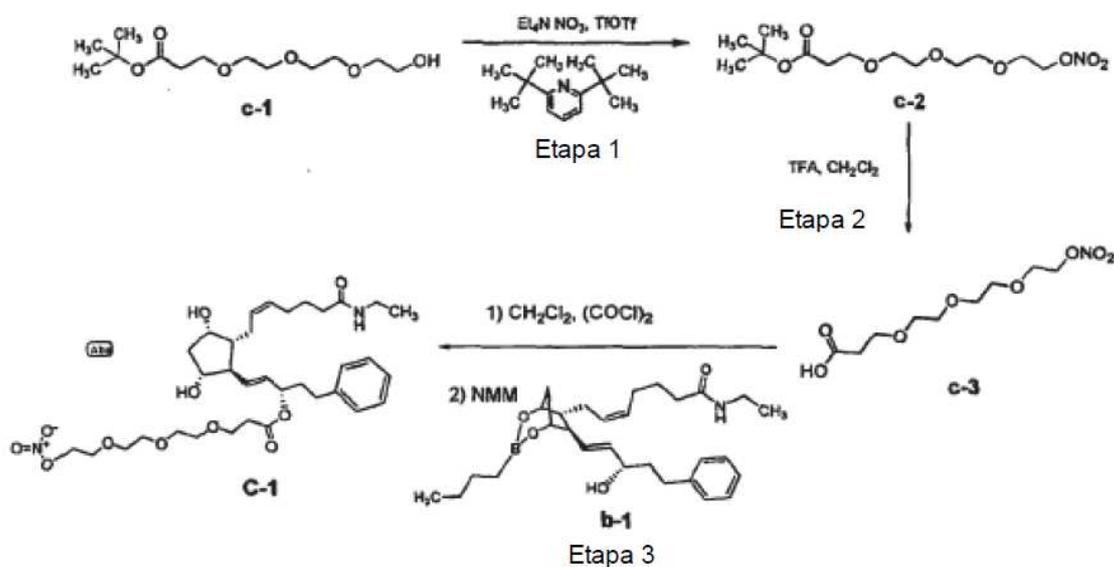
15

Una correlación clave para el sitio de unión se encontró en el espectro HMBC para el protón en C-15 asignado para la resonancia a δ 5.15 (q, $J=6.63$ Hz, 1 H) para el carbonilo del éster a δ 171.97.

LCMS (ES-API): m/z 597.2 ($M+Na$)⁺.

20 Análisis elemental: Calcul. para $C_{31}H_{46}N_2O_8$: C, 64.79; H, 8.07; N, 4.87. Encontrado: C, 64.71; H, 8.08; N, 4.90.

Esquema C

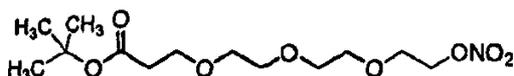


Ejemplo C-1 (NCX 471)

5 (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletíl)prop-2-en-1-il 3-(2-(2-[2-(Nitrooxi)etoxi]etoxi)etoxi)propanoato (C-1)

Etapa 1: terc-Butil 3-(2-(2-[2-(Nitrooxi)etoxi]etoxi)etoxi)propanoato (c-1)

10



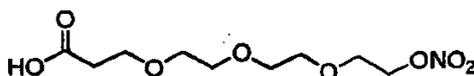
15 A una solución de *tert*-butil 12-hidroxi-4,7,10-trioxadodecanoato (Fluka; 2.50 g, 8.98 mmol) en diclorometano (45 ml) a -50°C se añadió nitrato de tetraetilamonio (3.45 g, 18.0 mmol), seguido por 2,6-di-*tert*-butilpiridina (2.98 ml, 13.50 mmol). Trifluorometanosulfónico anhídrido (1.66 ml, 9.88 mmol) en cloruro de metileno (0.5 ml) se añadió lentamente, se agitó a -50°C por 1h, y después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 18h. Se añadieron diclorometano (45 ml) y 1N HCl ac. (45 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (45 ml), se secó (MgSO₄), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo-hexano 10-100%) para dar c-1 (2.68 g, 92%) como un aceite incoloro.

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.41 (s, 9 H), 2.43 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.48 – 3.56 (m, 8 H), 3.60 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.68 – 3.77 (m, 2 H), 4.60 – 4.73 (m, 2 H).

HRMS (TOF): Calcul. para C₁₃H₂₆NO₈ [MH]⁺: 324.16529. Encontrado: 324.16601.

Anál. Calcul. para C₁₃H₂₅NO₈: C, 48.29; H, 7.79; N, 4.33. Encontrado: C, 48.21; H, 7.96; N, 4.39.

25 Etapa 2: Ácido 3-(2-(2-[2-(Nitrooxi)etoxi]etoxi)etoxi)propanoico (c-2)



30

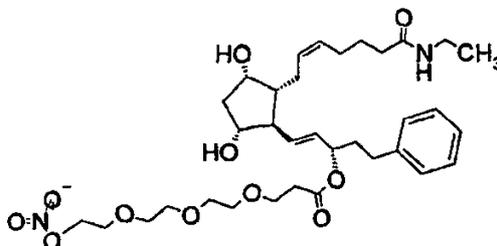
A una solución de c-1 (1.0 g, 3.1 mmol) en diclorometano (7.5 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoacético (7.5 ml) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió tolueno (2 ml) y después la mezcla se concentró a presión reducida para dar el ácido c-2 (0.87 g, 100%) como un aceite incoloro, el cual se usó sin purificación adicional.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.46 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.49 – 3.58 (m, 8 H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.70 – 3.76 (m, 2 H), 4.59 – 4.73 (m, 2 H).

LCMS (ESI): *m/z* 268.1 [MH]⁺.

HRMS (TOF): Calcul. para C₉H₁₈NO₈ [MH]⁺: 268.10269. Encontrado: 268.10435.

40 Etapa 3: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletíl)prop-2-en-1-il 3-(2-(2-[2-(Nitrooxi)etoxi]etoxi)etoxi)propanoato (C-1)



45

A una solución a 0°C de ácido c-2 (204 mg, 0.764 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0.065 ml, 0.764 mmol) y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente por 18h. Se añadieron alcohol crudo b-1 (727 mg, 1.44 mmol) en diclorometano (1 ml) seguido por NMM (0.113 ml, 1.02 mmol) y DMAP (6.2 mg, 0.051 mmol) y se dejaron agitar a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C, se añadió cloruro de oxalilo (0.035 ml) adicional, y se dejó

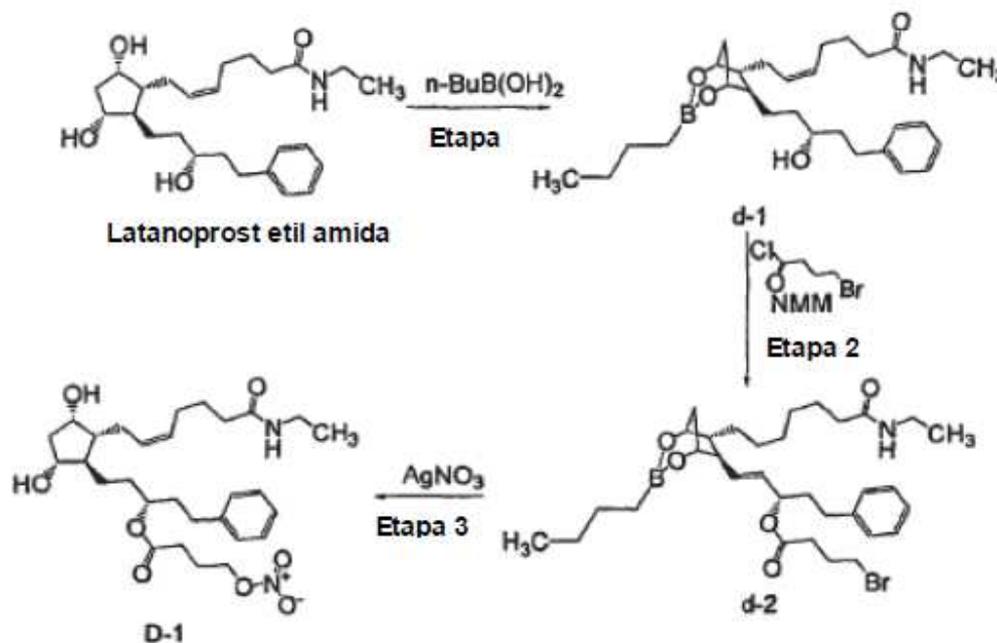
calentar hasta la temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se apagó con agua (0.5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua:acetonitrilo 60→25%, con 0.1 % ácido acético) y las fracciones puras se concentraron a presión reducida para dar **C-1** (38 mg, 11 %) como un aceite incoloro.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.98 (t, $J=7.16$ Hz, 3 H), 1.22 – 1.36 (m, 1 H), 1.40 – 1.56 (m, 3 H), 1.79 – 2.03 (m, 7 H), 2.06 – 2.29 (m, 3 H), 2.53 – 2.65 (m, 4 H), 2.94 – 3.11 (m, 2 H), 3.44 – 3.53 (m, 8 H), 3.60 – 3.71 (m, 5 H), 3.85 – 3.94 (m, 1 H), 4.37 – 4.41 (m, 1 H), 4.54 – 4.59 (m, 1 H), 4.61 – 4.65 (m, 2 H), 5.13 – 5.22 (m, 1 H), 5.23 – 5.30 (m, 1 H), 5.38 – 5.43 (m, 1 H), 5.46 – 5.51 (m, 2 H), 7.14 – 7.20 (m, 3 H), 7.23 – 7.31 (m, 2 H), 7.63 – 7.73 (m, 1 H).

LCMS (ESI): m/z 687.2 $[\text{MNa}]^+$.

HRMS (TOF): Calcul. para $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{MNa}]^+$: 687.34633. Encontrado: 687.35495.

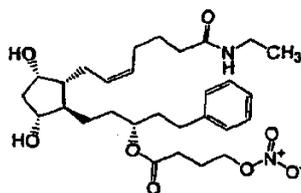
Esquema D



15 Ejemplo D-1

(1*R*)-3-((1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-[(*ZZ*)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidrociclopentil)-1-(2-feniletil)propil 4-(Nitrooxi) butanoato (**D-1**)

20



En una secuencia análoga a la usada para el Ejemplo **A-1**, para una primera Etapa: siguiendo un procedimiento de Bundy, G. L.; Peterson, D. C.; Cornette, J. C.; Miller, W. L.; Spilman, C. H.; Wilks, J. W. J. *Med. Chem.* 1983, 26, 1089–1099, a una solución de latanoprost etil amida (Cayman Chemicals Lot 181408; 730 mg, 1.75 mmol) en diclorometano (17.5 ml) se añadió ácido butilborónico (200 mg, 1.97 mmol). Después de 1 hora a 42°C, el solvente se eliminó a presión reducida y se secó con una bomba de alto vacío por 2 horas. Se añadió DCM fresco y se agitó a 42°C por otra hora. El solvente se eliminó y se secó con una bomba de alto vacío por 1.5 hora. DCM fresco se añadió nuevamente y se agitó a 42°C por 16 horas. El solvente se evaporó y se secó con una bomba de alto vacío por 3.5 horas para dar 767 mg (71.0%) de boronato **d-1** como un aceite incoloro, el cual se usó directamente en la próxima etapa sin purificación adicional.

En una secuencia análoga a la usada para el Ejemplo A-1, para una segunda Etapa: a una solución de (5Z)-7-((6R,7R)-3-butil-7-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]-2,4-dioxo-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-N-etilhept-5-enamida cruda (d-1; 308 mg, 0.637 mmol) en DCM (6.4 ml) a 0°C se añadió N-metil morfolina (69 mg, 0.669 mmol) y cloruro de 4-bromobutirilo (148 mg, 0.796 mmol). La mezcla se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente por 22h. Se añadieron DCM (20 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 340 mg (46%) del bromoéster d-2 como un aceite amarillo, el cual se usó sin purificación adicional.

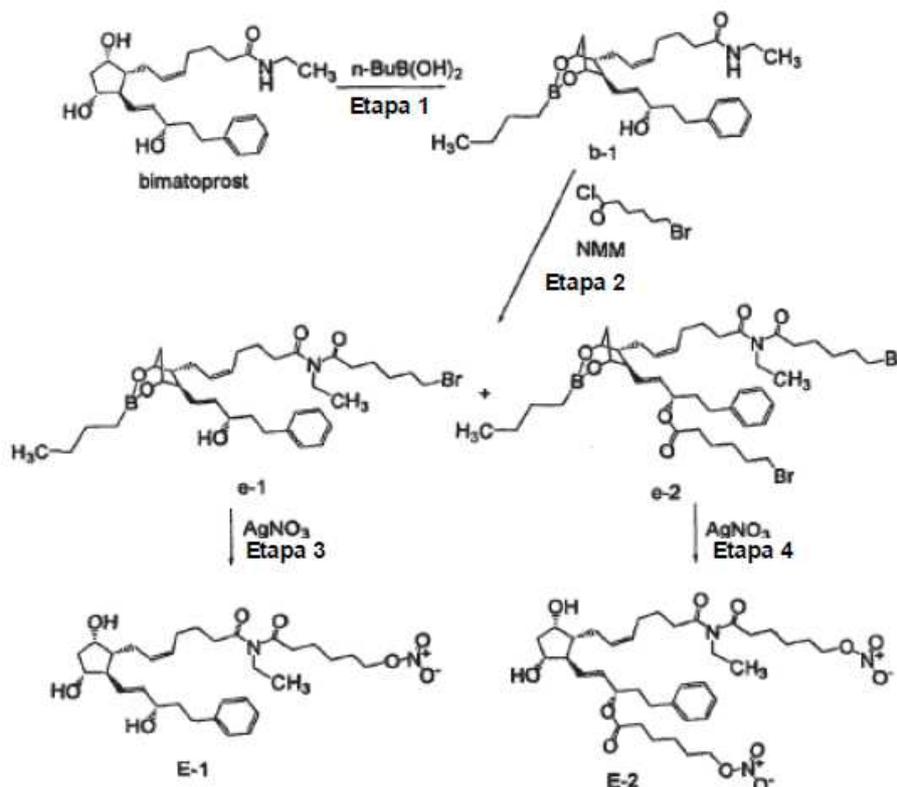
En una secuencia análoga a la usada para el Ejemplo A-1, para una tercera Etapa: (1S,2E)-3-((6R,7R)-3-butil-7-[(7-etilamino)-7-oxoheptil]-2,4-dioxo-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-1-(2-feniletíl)prop-2-en-1-il 4-bromobutanoato crudo (d-2; 340 mg de 46% puro por HPLC, teóricamente 0.247 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5.4 ml). Se añadió nitrato de plata (160 mg, 0.942 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por tres días. Unos 91 mg adicionales de nitrato de plata se añadieron y se agitaron a 60°C por 4h. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celita, la cual se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con salmuera agua (1x) y salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (agua: acetonitrilo 65→25%, con 0.1 % ácido acético) y las fracciones puras se concentraron a presión reducida para dar 13mg (9.6%) de nitrato D-1 como un aceite amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 1.06 – 1.17 (m, 3 H), 1.29 – 1.48 (m, 2 H), 1.61 – 1.79 (m, 6 H), 1.81 – 1.94 (m, 4 H), 2.04 (qd, J=6.74, 6.57 Hz, 4 H), 2.08 – 2.26 (m, 4 H), 2.31 – 2.48 (m, 3 H), 2.63 (dt, J=9.16, 6.54 Hz, 2 H), 2.76 – 3.02 (m, 1 H), 3.20 – 3.36 (m, 2 H), 3.90 (br. s., 1 H), 4.15 (br. s., 1 H), 4.51 (t, J=6.32 Hz, 2 H), 4.86 – 5.08 (m, 1 H), 5.31 – 5.66 (m, 3 H), 7.12 – 7.23 (m, 3 H), 7.25 – 7.36 (m, 2 H).

LCMS (ES-API): m/z 549.2 (M+H)⁺.

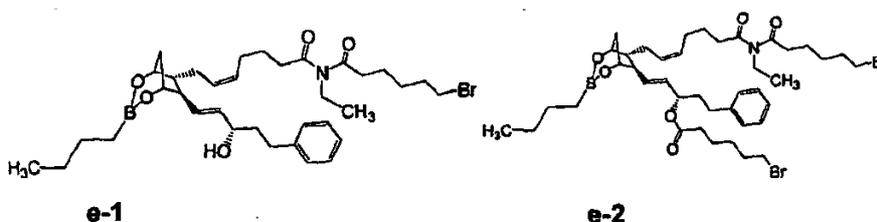
HRMS (TOF): Calcul. para C₂₉H₄₃N₂O₈ [MH]⁺: 549.31704. Encontrado: 549.31945.

Esquema E



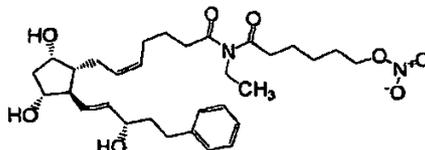
Ejemplo E-16-(((5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil)hept-5-enoil)(etil)amino)-6-oxohexil nitrato y Ejemplo E-2(1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etil[6-(nitrooxi)hexanoil]amino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxociclopentil)-1-(2-feniletíl)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato

Etapa 2: (5Z)-N-(6-Bromohexanoil)-7-((6R,7R)-3-butil-7-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-N-etilhept-5-enamida (e-1) y (1S,2E)-3-[(6R,7R)-7-((2Z)-7-[(6-Bromohexanoil)etil]amino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-butil-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-Bromohexanoato (e-2)



A una solución de (5Z)-7-((6R,7R)-3-butil-7-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-N-etilhept-5-enamida (b-1; 708 mg, 1.47 mmol) en DCM (9.8 ml) a 0°C se le introdujeron lentamente NMM (190 mg, 1.84 mmol) y cloruro de 6-bromohexanoilo (274 μ l, 1.84 mmol). Se agitó después a temperatura ambiente por 3 días. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 819 mg del producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente por HPLC prep. (agua: acetonitrilo 65→25%, con 0.1 % ácido acético) y las fracciones puras se concentraron a presión reducida para dar e-1 (291 mg; 30.1 %) y e-2 (90 mg; 7.3%), respectivamente. Ambos productos intermedios e-1 y e-2 se usaron cada uno respectivamente sin caracterización adicional.

Etapa 3: 6-(((5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil)hept-5-enoil)etil)amino]-6-oxohexil nitrato (E-1)

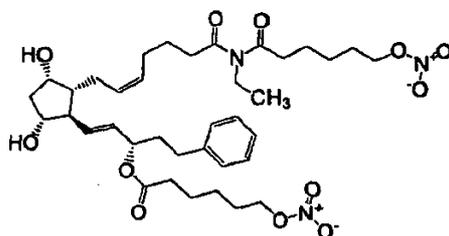


A una solución de (5Z)-N-(6-bromohexanoil)-7-((6R,7R)-3-butil-7-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-N-etilhept-5-enamida (e-1; 240 mg, 0.364 mmol) en MeCN (3.6 ml) se añadió nitrato de plata (186 mg, 1.09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 1 día, se añadieron otros 2 eq. de nitrato de plata (124 mg) y se agitó a temperatura ambiente por otra día. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita. El sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua (1x) y salmuera (1x), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó después por HPLC preparativa de fase inversa (agua:acetonitrilo, con 0.1 % ácido acético) para dar 160 mg (76.5%) de la imida E-1 como un aceite incoloro.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.00 – 1.10 (m, 3 H), 1.25 – 1.41 (m, 4 H), 1.48 – 1.60 (m, 5 H), 1.61 – 1.77 (m, 5 H), 1.89 – 2.06 (m, 5 H), 2.09 – 2.26 (m, 4 H), 3.55 – 3.73 (m, 4 H), 3.83 – 3.97 (m, 2 H), 4.36 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H), 4.44 – 4.54 (m, 3 H), 4.66 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H), 5.21 – 5.32 (m, 1 H), 5.35 – 5.52 (m, 3 H), 7.11 – 7.20 (m, 3 H), 7.25 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H). LCMS (ES-API): m/z 597.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

^{13}C NMR (176 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.14, 23.97, 24.39, 24.59, 24.77, 25.89, 26.04, 31.35, 36.48, 36.74, 38.45, 40.01, 43.96, 48.86, 54.26, 69.46, 70.59, 73.71, 75.73, 125.54, 128.18, 128.21, 128.73, 129.65, 132.13, 135.18, 142.25, 175.33, 175.40.

Etapa 4: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-([Et][6-(nitrooxi)hexanoil] amino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxyciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato (E-2)



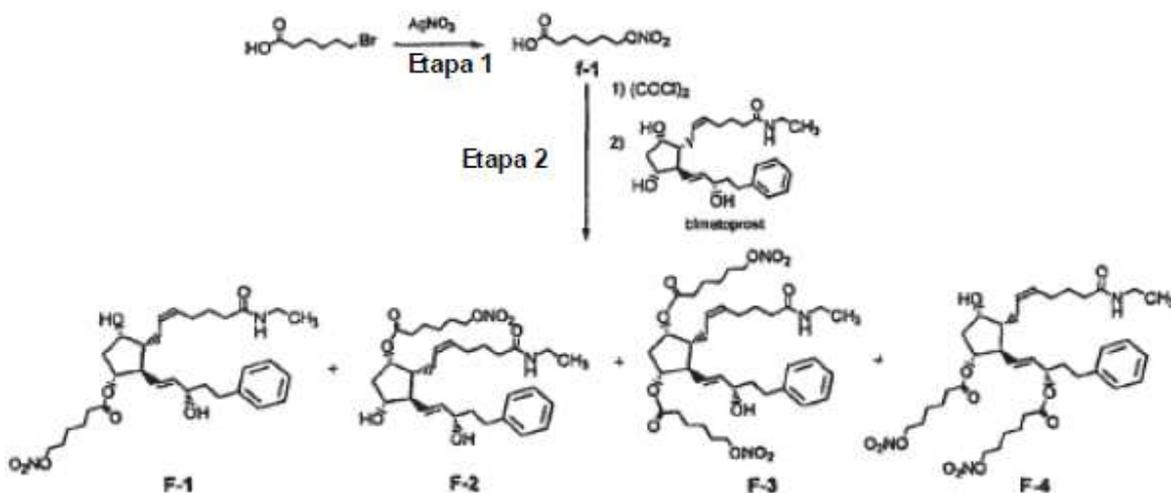
5 A una solución de (1*S*,2*E*)-3-[(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-7-[(6-bromohexanoil)(etil)amino]-7-oxohept-2-en-1-il]-3-butyl-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-bromo-hexanoato (**e-2**; 700 mg, 0.838 mmol) en MeCN (0.91 ml) se añadió nitrato de plata (93 mg, 0.546 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 1 día, se añadieron otros 4 eq. de nitrato de plata (64 mg) y se agitó a temperatura ambiente por otra día. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita. El sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con agua (1x) y salmuera se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó después por HPLC preparativa de fase inversa (agua:acetonitrilo, con 0.1 % ácido acético) para dar 50 mg (8.1%) del imida-éster **E-2** como un aceite incoloro.

10 ¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.04 (t, *J*=7.08 Hz, 3 H), 1.26 – 1.38 (m, 5 H), 1.42 (dt, *J*=14.15, 2.87 Hz, 1 H), 1.48 – 1.59 (m, 6 H), 1.61 – 1.70 (m, 4 H), 1.79 – 1.92 (m, 2 H), 1.93 – 2.02 (m, 3 H), 2.03 – 2.10 (m, 1 H), 2.12 – 2.23 (m, 2 H), 2.24 – 2.33 (m, 2 H), 2.58 (t, *J*=7.30 Hz, 4 H), 2.65 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H), 3.61 (q, *J*=7.08 Hz, 2 H), 3.64 – 3.69 (m, 1 H), 3.90 (d, *J*=3.54 Hz, 1 H), 4.40 (d, *J*=4.87 Hz, 1 H), 4.50 (q, *J*=6.49 Hz, 4 H), 4.57 (d, *J*=5.75 Hz, 1 H), 5.16 (q, *J*=6.19 Hz, 1 H), 5.23 – 5.30 (m, 1 H), 5.40 – 5.53 (m, 3 H), 7.16 (d, *J*=7.96 Hz, 3 H), 7.26 (t, *J*=7.74 Hz, 2 H).

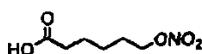
15 ¹³C NMR (176 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.61, 24.44, 24.50, 24.86, 25.07, 25.20, 26.19, 26.37, 26.47, 31.39, 33.97, 36.25, 37.00, 37.18, 38.93, 40.48, 44.51, 49.29, 54.69, 69.90, 73.83, 74.13, 74.19, 75.97, 126.31, 128.65, 128.79, 129.28, 129.61, 129.98, 136.12, 141.67, 172.43, 175.82, 175.89.

20 LCMS (ES-API): *m/z* 756.2 (M+Na)⁺.

Esquema F



25 **Etapa 1: Ácido 6-(Nitrooxi)hexanoico**



30 Similar a lo descrito en US2006/189603 A1, se añadió nitrato de plata a una solución de ácido 6-bromohexanoico (4.88 g, 25 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Después de 12h a temperatura ambiente, el residuo después de la filtración y evaporación

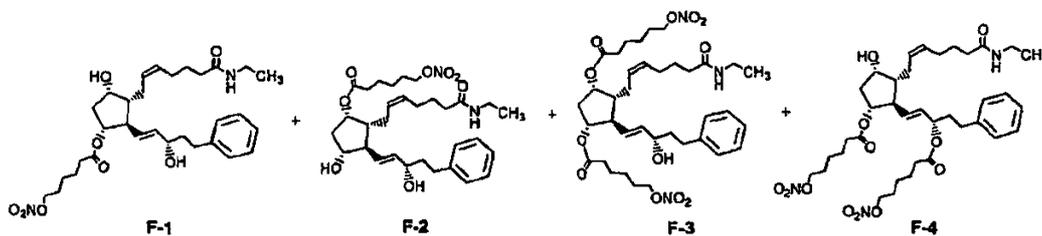
se cromatografió en gel de sílice con Biotage, eluyendo con EtOAc-CH₂Cl₂ 25-50% para producir el producto (4.0 g, 90%) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*₆) δ 1.40-1.60 (m, 2 H), 1.62 - 1.86 (m, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 2.41 (t, *J*=7.33 Hz, 2 H), 4.48 (t, *J*=6.57 Hz, 2 H), 10.20 (bs, 1H).

LCMS (ESI): *m/z* 200.20 (M+Na)⁺.

HRMS. Calcul. para C₆H₁₁NO₅Na [M+Na]⁺: 200.0529. Encontrado: 200.0531.

Etap 2: (1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 6-(Nitrooxi)hexanoato (F-1) (1S,2R,3R,4R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 6-(Nitrooxi)hexanoato (F-2) (1R,3S,4R,5R)-4-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-5-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentano-1,3-diil bis[6-(Nitrooxi)hexanoato] (F-3) (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-hidroxi-5-[[6-(nitro-oxi)hexanoil]oxi]ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato (F-4)

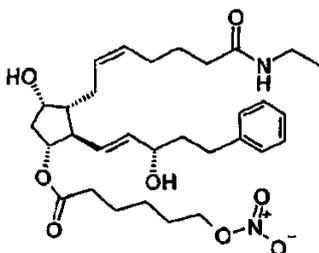


Ácido 6-(Nitrooxi)hexanoico (1.77 g, 10.0 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (80 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta 0°C, sucesiva mente se añadieron 4 gotas de DMF anhidro y cloruro de oxalilo (870 ul, 10 mmol), y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 12h, la mezcla se filtró a través de un tapón de sílice, el cual se lavó con diclorometano anhidro (50 ml). El solvente se evaporó para dar 1.71g (88%) del cloruro ácido presuntamente crudo (6-nitroxi-hexanoil cloruro) como un aceite amarillo, el cual se usó inmediatamente sin purificación adicional.

A una suspensión de bimataprost (Cayman Chemicals; 831 mg, 2.00 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se añadieron resina DMAP (Argonaut (Biotage "PS-DMAP"); 2.75 g de 1.60 mmol/g, 4.20 mmol) y el cloruro de 6-nitroxi-hexanoil crudo anterior (822 mg, 2.1 mmol) bajo nitrógeno. Después de 20 min a 0°C, el baño de enfriamiento se eliminó y se agitó a temperatura ambiente 18 horas. La resina se filtró, y el filtrado se concentró, y después la mezcla cruda se separó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 15-éster F-1 (142 mg, 12.4%) como un aceite incoloro, 9-éster F-2 (20 mg, 1.7%) como un sólido blanco, 9,11-diacil nitrato F-3 como un aceite incoloro, y 11.15-diacil éster F-4 como un aceite incoloro, respectivamente.

Ejemplo F-1

(1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 6-(Nitrooxi)hexanoato

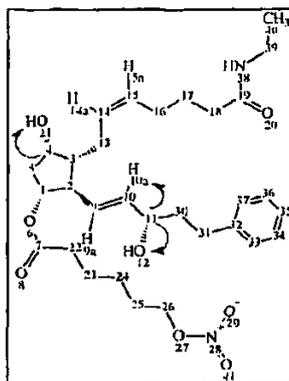


¹H NMR (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.98 (t, *J*=7.30 Hz, 3 H), 1.31 (dq, *J*=7.74, 7.59 Hz, 2 H), 1.42 (dd, *J*=15.48, 3.98 Hz, 1 H), 1.45 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.54 (m, 2 H), 1.57 - 1.63 (m, *J*=7.35, 7.35, 7.19, 6.86 Hz, 2 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 1.95 (d, *J*=7.08 Hz, 2 H), 1.98 (t, *J*=7.52 Hz, 3 H), 2.11 (t, *J*=15.70 Hz, 1 H), 2.25 (t, *J*=7.30 Hz, 2 H), 2.33 (ddd, *J*=14.82, 9.29, 5.53 Hz, 1 H), 2.45 (t, *J*=8.18 Hz, 1 H), 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 2.98 - 3.06 (m, 2H), 3.91 (qd, *J*=5.68, 5.53 Hz, 1 H), 3.95 (d, *J*=3.98

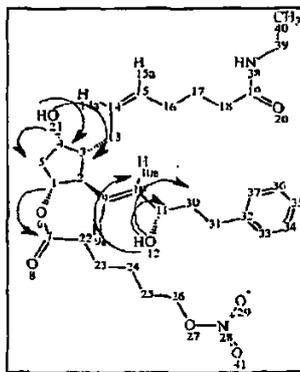
Hz, 1 H), 4.46 (t, $J=6.63$ Hz, 2 H), 4.61 (d, $J=3.98$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J=4.87$ Hz, 1 H), 4.77 (dd, $J=7.74, 4.64$ Hz, 1 H), 5.24 – 5.32 (m, 1 H), 5.38 – 5.49 (m, 3 H), 7.16 (d, $J=7.52$ Hz, 3 H), 7.25 (t, $J=7.74$ Hz, 2 H), 7.70 (t, $J=4.64$ Hz, 1 H).
 ^{13}C NMR (176 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.78, 24.04, 24.34, 24.49, 25.29, 25.67, 26.31, 31.14, 33.20, 33.40, 34.90, 40.00, 41.30, 48.67, 50.77, 69.27, 69.92, 73.88, 78.27, 125.54, 128.17, 128.22, 128.94, 129.24, 129.84, 136.07, 142.23, 171.57, 172.62.

5 Se confirmó la estructura representada, basado en la inspección detallada de cambios químicos del protón, integración, acoplamientos, así como correlación homo y hetero-nuclear clave observada en el espectro 2D. La ausencia de correlaciones de carbono en el espectro HSQC permitió la identificación de protones de hidroxilo. La observación de las correlaciones de los protones de hidroxilo al metino vecino y protones de metileno en el espectro COSY permitió la determinación de la sustitución del anillo ciclopentilo.

10 Correlaciones COSY claves observadas:



15 Correlaciones HMBC claves observadas:



20 Una correlación clave para el sitio de unión se encontró en el espectro HMBC para el protón a G-11 (enumerado 1 anteriormente) asignado para la resonancia a δ 4.77 (dd, $J=7.74, 4.64$ Hz, 1 H) para el carbonil del éster (enumerado 7 anteriormente) a δ 172.62.

LCMS ESI: m/z 597.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

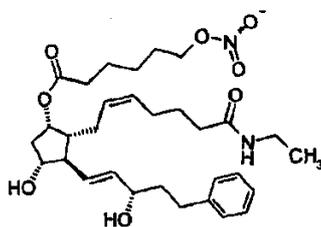
HRMS. Calcul. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{BrNO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 597.3146. Encontrado: 597.3134

25

Ejemplo F-2

(1S,2R,3R,4R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 6-(Nitrooxi)hexanoato

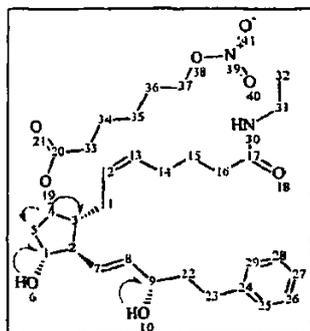
30



- 5 ^1H NMR (700 MHz, DMSO-d_6) δ 0.98 (t, $J=7.30$ Hz, 3 H), 1.17 – 1.30 (m, 2 H), 1.33 – 1.41 (m, 4 H), 1.47 (dt, $J=15.48, 7.74$ Hz, 2 H), 1.56 (qd, $J=7.67, 7.52$ Hz, 2 H), 1.59 – 1.74 (m, 5 H), 1.86 (dd, $J=13.71, 7.96$ Hz, 1 H), 1.90 – 1.96 (m, 1 H), 1.98 (t, $J=7.52$ Hz, 2 H), 2.02 (t, $J=5.09$ Hz, 2 H), 2.17 (dt, $J=11.94, 7.96$ Hz, 1 H), 2.29 (q, $J=7.08$ Hz, 2 H), 2.36 (ddd, $J=14.82, 8.62, 6.19$ Hz, 1 H), 2.56 – 2.66 (m, 2 H), 3.03 (dd, $J=7.30, 5.53$ Hz, 2 H), 3.76 (dd, $J=13.71, 2.65$ Hz, 1 H), 3.88 – 3.95 (m, 1 H), 4.50 (t, $J=6.63$ Hz, 2 H), 4.73 (d, $J=4.42$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J=5.75$ Hz, 1 H), 4.91 (t, $J=4.64$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J=4.42$ Hz, 1 H), 5.36 – 5.44 (m, 1 H), 5.46 – 5.53 (m, 1 H), 7.10 – 7.20 (m, 3 H), 7.26 (t, $J=7.52$ Hz, 2 H), 7.70 (qd, $J=5.68, 5.53$ Hz, 1 H).
- 10 ^{13}C NMR (176 MHz, DMSO-d_6) δ 14.78, 24.00, 24.58, 24.64, 25.23, 25.73, 26.33, 31.32, 33.19, 33.57, 34.85, 40.01, 41.45, 46.55, 54.70, 70.30, 73.67, 73.76, 75.04, 125.57, 128.05, 128.23, 128.26, 129.73, 130.77, 136.00, 142.27, 171.43, 172.27.

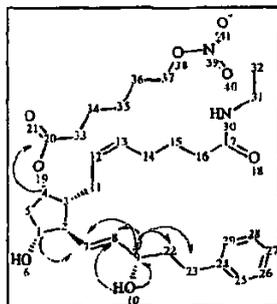
- 15 Se confirmó la estructura representada, basado en la inspección detallada de cambios químicos del protón, integración, acoplamientos así como correlación homo y hetero-nuclear clave observada en el espectro 2D. La ausencia de correlaciones de carbono en el espectro HSQC permitió la identificación de protones de hidroxilo. La observación de las correlaciones de los protones de hidroxilo al metino vecino y protones de metileno en el espectro COSY permitió la determinación de la sustitución del anillo ciclopentilo.

- 20 **Correlaciones COSY claves observadas:**



- 25 El COSY y HSQC ayudaron a asignar los protones de hidroxilo para las resonancias a δ 4.73 (d, $J=4.42$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J=5.75$ Hz, 1 H) y protones de metino; C-9 (enumerado 4 anteriormente) a δ 4.91 (t, $J=4.64$ Hz, 1 H), C-11 (enumerado 1 anteriormente) a δ 3.88 – 3.95 (m, 1 H), y C15 (enumerado 9 anteriormente) a δ 3.76 (dd, $J=13.71, 2.65$ Hz, 1 H).

- 30 **Correlaciones HMBC claves observadas:**



Una correlación clave para el sitio de unión se encontró en el espectro HMBC para el protón en C-9 (enumerado 4 anteriormente) asignado para la resonancia a δ 4.91 (t, $J=4.64$ Hz, 1 H) para el carbonil del éster (enumerado 20 anteriormente) a δ 172.27.

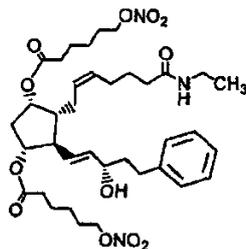
LCMS (ESI): m/z 597.2 ($M+Na^+$).

HRMS. Calcul. para $C_{29}H_{42}BrNO_5Na$ [$M+Na$] $^+$: 597.3146. Encontrado: 597.3123.

10 Ejemplo F-3

(1R,3S,4R,5R)-4-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-5-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentano-1,3-diil bis[6-(Nitrooxi)hexanoato] (F-3)

15



1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.71 (br. s., 1 H), 7.23 – 7.32 (m, 2 H), 7.17 (d, $J=7.33$ Hz, 3 H), 5.44 – 5.61 (m, 2 H), 5.25 – 5.38 (m, 2 H), 4.95 – 5.22 (m, 1 H), 4.84 – 4.90 (m, 1 H), 4.76 – 4.83 (m, 1 H), 4.43 – 4.55 (m, 5 H), 3.86 – 4.03 (m, 1 H), 2.97 – 3.10 (m, 2 H), 2.57 – 2.64 (m, 2 H), 2.54 – 2.57 (m, 1 H), 2.41 – 2.48 (m, 1 H), 2.21 – 2.36 (m, 5 H), 1.84 – 2.10 (m, 6 H), 1.43 – 1.72 (m, 12 H), 1.25 – 1.41 (m, 4 H), 0.99 (t, $J=7.33$ Hz, 3 H).

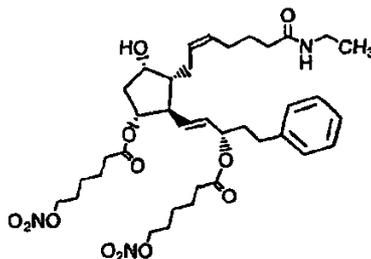
HRMS. Calcd. for $C_{37}H_{55}N_3O_{12}Na$ [$M+Na$] $^+$: 756.3679. Encontrado: 756.3646

Anál. Calcul. para $C_{37}H_{55}N_3O_{12} \cdot 0.28H_2O$: C, 60.04; H, 7.59; N, 5.68. Encontrado: C, 60.03; H, 7.53; N, 5.67.

25 Ejemplo F-4

(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-hidroxi-5-[[6-(nitrooxi)hexanoil]oxi]ciclopentil]-1-(2-fenilet)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato (F-4)

30

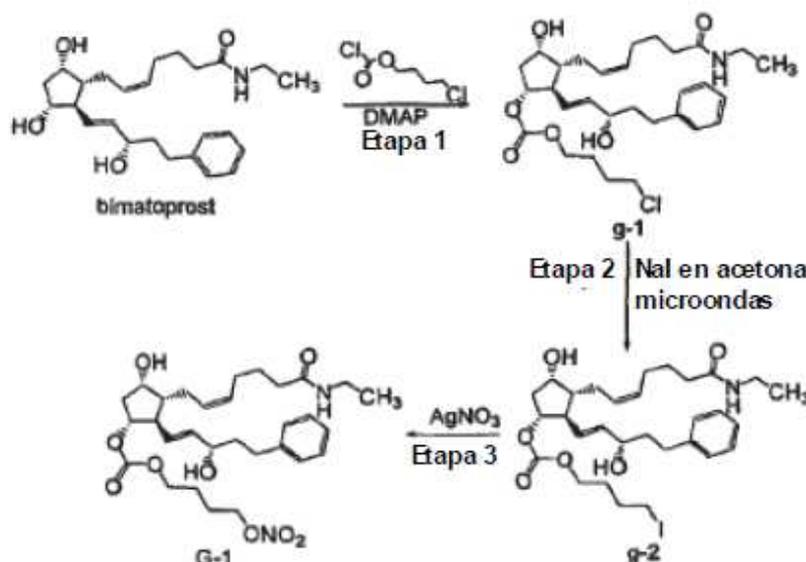


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (br. s., 1 H), 7.27 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H), 7.11 – 7.22 (m, 3 H), 5.35 – 5.46 (m, 1 H), 5.48 – 5.57 (m, 2 H), 5.21 – 5.34 (m, 1 H), 5.09 – 5.18 (m, 1 H), 4.74 – 4.85 (m, 1 H), 4.66 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 4.48 (dt, *J*=12.95, 6.54 Hz, 5 H), 3.89 – 4.02 (m, 1 H), 2.97 – 3.09 (m, 2 H), 2.63 – 2.74 (m, 1 H), 2.55 – 2.70 (m, 2H), 2.19 – 2.37 (m, 6 H), 1.82 – 2.03 (m, 6 H), 1.57 – 1.71 (m, 4 H), 1.41 – 1.57 (m, 8 H), 1.25 – 1.41 (m, 4 H), 0.98 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H).

HRMS. Calcd. for C₃₇H₅₅N₃O₁₂Na [M+Na]⁺: 756.3678. Encontrado: 756.3641.

Anál. Calcul. para C₃₇H₅₅N₃O₁₂·0.08H₂O: C, 60.44; H, 7.56; N, 5.71. Encontrado: C, 60.45; H, 7.55; N, 5.67.

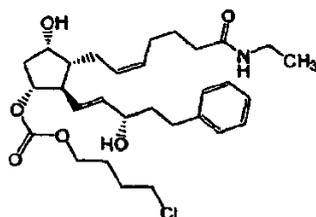
Esquema G



Ejemplo G-1

(2*R*,3*R*)-3-[(2*Z*)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-4-il]-4-hidroxi-2-[(1*E*,3*S*)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(Nitroxi)butil Carbonato (G-1)

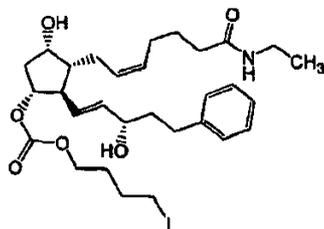
Etapa 1: 4-Clorobutil (2*R*,3*R*)-3-[(2*Z*)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1*E*,3*S*)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil Carbonato (g-1)



A una solución de bimatoprost (Cayman Chemicals 16820, Lot 188757; 123 mg, 0.30 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se añadió DMAP (39 mg, 0.31 mmol) seguido por la adición lenta de 4-cloroformato de clorobutilo (43 ul, 0.31 mmol). Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua (1x) y salmuera (1x). La capa de DCM se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. La mezcla cruda de regioisómeros y productos diacilados se sometió a cromatografía de columna (acetato de etilo-hexano 25-100%, seguido por metanol-diclorometano (5-15%)) para proporcionar como el principal componente aislado, cloruro 11-acilado g-1 (25 mg, 15%) como un aceite incoloro.

LCMS (ES-API): *m/z* 572.2 (M+Na)⁺.

Etapa 2: (2R,3R)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-yodobutil Carbonato (g-2)



5

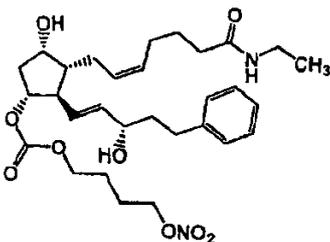
4-Clorobutil (2R,3R)-3-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil carbonato (g-1; 25 mg, 0.045 mmol) se disolvió en acetona (0.9 ml). Se añadió yoduro sódico (68 mg, 0.45 mmol) a la solución. La mezcla se calentó en un microondas a 135°C por 35 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EA+agua. La fase de EA se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar 23 mg (80%) del yoduro **g-2**, crudo el cual se usó inmediatamente sin purificación adicional.

10

LCMS (ES-API): m/z 664.2 (M+Na)⁺.

Etapa 3: (2R,3R)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(Nitrooxi)butil Carbonato (G-1)

15



20

A una solución de (2R,3R)-3-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-yodobutil carbonato (g-2; 23 mg, 0.036 mmol) en MeCN (0.72 ml) se añadió nitrato de plata (18 mg, 0.108 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente toda la noche, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita. El sólido se lavó con ACN. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc + agua. La fase de EtOAc se lavó con salmuera se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar una mezcla cruda, la cual se purificó después por HPLC preparativa de fase inversa (agua:acetonitrilo, con 0.1% ácido acético) para dar 8.0 mg del producto deseado (42%).

25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.98 (t, *J*=7.33 Hz, 3 H), 1.35 – 1.57 (m, 4 H), 1.58 – 1.74 (m, 6 H), 1.90 – 2.03 (m, 5 H), 2.03 – 2.17 (m, 1 H), 2.34 (ddd, *J*=14.65, 9.09, 5.31 Hz, 1 H), 2.42 – 2.49 (m, 1 H), 2.52 – 2.63 (m, 2 H), 2.96 – 3.09 (m, 2 H), 3.85 – 3.98 (m, 2 H), 3.99 – 4.14 (m, 2 H), 4.44 – 4.57 (m, 2 H), 4.62 – 4.74 (m, 2 H), 4.78 (d, *J*=4.55 Hz, 1 H), 5.29 (dt, *J*=10.67, 7.17 Hz, 1 H), 5.37 – 5.55 (m, 3 H), 7.10 – 7.20 (m, 3 H), 7.21 – 7.32 (m, 2 H), 7.70 (t, *J*=5.05 Hz, 1 H).

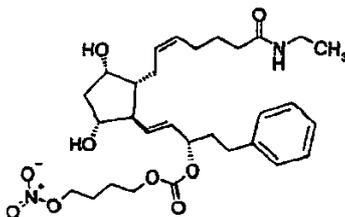
30

LCMS (ES-API): m/z 599.2 (M+Na)⁺.

HRMS (TOF): Calcul. para C₃₀H₄₄N₂O₉Na[MNa]⁺: 599.29390. Encontrado: 599.29203.

Ejemplo G-2 (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(Nitrooxi)butil carbonato (G-2)

35



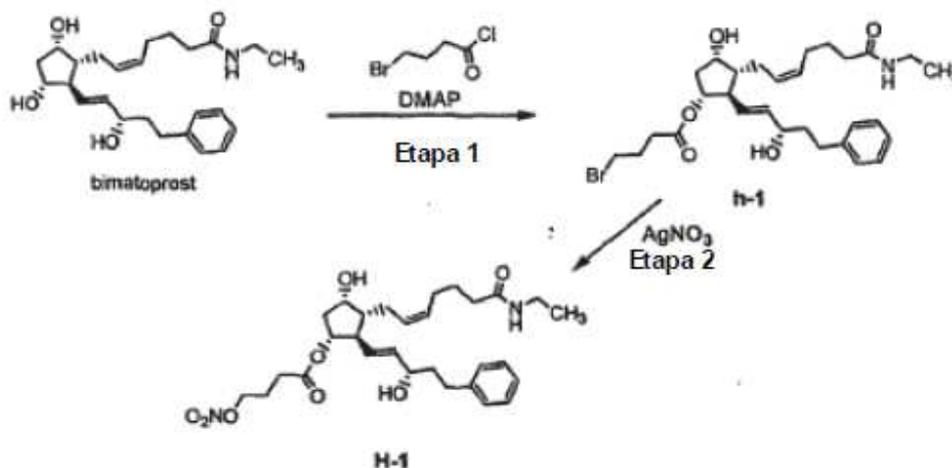
Preparado por una ruta similar a la del Ejemplo G-1, excepto que se usa boronato b-1 para acilar con 3-cloropropil cloroformato (100% rendimiento crudo), intercambio con NaI en acetona (22%), nitración con nitrato de plata, y HPLC preparativa para dar 55 mg (49%) de carbonato **G-2** como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.98 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.27 – 1.39 (m, 1 H), 1.39 – 1.55 (m, 3 H), 1.60 – 1.83 (m, 4 H), 1.80 – 2.03 (m, 7 H), 2.04 – 2.26 (m, 3 H), 2.60 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 2.97 – 3.10 (m, 2 H), 3.60 – 3.74 (m, 2 H), 3.91 (br. s., 1 H), 4.02 – 4.16 (m, 2 H), 4.35 – 4.48 (m, 1 H), 4.54 (t, J=6.19 Hz, 1 H), 4.57 – 4.69 (m, 1 H), 4.97 (q, J=6.74 Hz, 1 H), 5.20 – 5.33 (m, 1 H), 5.37 – 5.63 (m, 3 H), 7.12 – 7.22 (m, 3 H), 7.23 – 7.35 (m, 2 H), 7.63 – 7.77 (m, 1 H).

LCMS (ESI): *m/z* 599.2 (M+Na)⁺.

Anál. Calcul. para C₃₀H₄₄N₂O₉ 0.4C₆H₁₀: C, 63.84; H, 7.94; N, 4.38. Encontrado: C, 63.66; H, 8.13; N, 4.38.

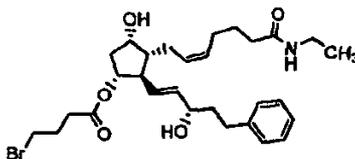
Esquema H



15 Ejemplo H-1

(1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(Nitroxi)butanoato

20 Etapa 1: (1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-Bromobutanoato (h-1)



25

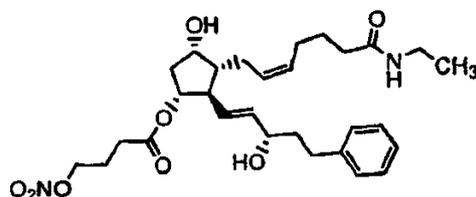
A una suspensión de bimatoprost (Cayman Chemicals; 540 mg, 1.30 mmol) en diclorometano anhidro (5.2 ml) a 0°C se añadió DMAP (850 mg, 1.33 mmol) y cloruro de 4-bromobutirilo (0.154 ml, .32 mmol) y se dejó agitar por 72h. La mezcla resultante se filtró y el solvente se eliminó mediante flujo de nitrógeno. El residuo se disolvió nuevamente en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ para dar una mezcla cruda, la cual se sometió a HPLC preparativa de fase inversa para dar como un importante componente puro separable, 11-bromoéster **h-1** como un aceite incoloro, 42 mg (6%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (bs., 1 H), 7.22 – 7.32 (m, 2 H), 7.10 – 7.21 (m, 3 H), 5.37 – 5.54 (m, 3 H), 5.20 – 5.35 (m, 1 H), 4.72 – 4.86 (m, 2 H), 4.57 – 4.66 (m, 1 H), 3.84 – 4.01 (m, 2 H), 3.51 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 2.96 – 3.10 (m, 2 H), 2.54 – 2.66 (m, 2 H), 2.21 – 2.45 (m, 4 H), 2.05 – 2.21 (m, 1 H), 1.89 – 2.04 (m, 7 H), 1.57 – 1.73 (m, 2 H), 1.30 – 1.54 (m, 4 H), 0.98 (t, J=7.33 Hz, 3 H).

LCMS (ESI): *m/z* 588.2 (M+Na)⁺.

HRMS: Calcul. para C₂₉H₄₂BrNO₅Na [M+Na]⁺: 586.2138. Encontrado: 586.2132.

Etap 2: (1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(Nitrooxi)butanoato



5

A (1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-bromobutanoato (h-1; 40 mg, 0.071 mmol) en acetonitrilo (0.3 ml) se añadió nitrato de plata (36 mg, 0.213 mmol). Después de 18h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celita, la cual se lavó con acetonitrilo (10 ml). El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo (15 ml), y se lavó con salmuera (2 x 3ml). El concentrado se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir 19 mg (49%) de nitrato **H-1** como un aceite incoloro.

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (bs., 1 H), 7.26 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H), 7.10 – 7.19 (m, 3 H), 5.37 – 5.51 (m, 3 H), 5.21 – 5.35 (m, 1 H), 4.70 – 4.83 (m, 2 H), 4.63 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H), 4.51 (t, $J=6.57$ Hz, 2 H), 3.86 – 3.99 (m, 2 H), 2.96 – 3.10 (m, 2 H), 2.53 – 2.64 (m, 3 H), 2.26 – 2.41 (m, 3 H), 2.05 – 2.17 (m, 1 H), 1.81 – 2.05 (m, 7 H), 1.59 – 1.74 (m, 2 H), 1.34 – 1.54 (m, 4 H), 0.98 (t, $J=7.20$ Hz, 3H).

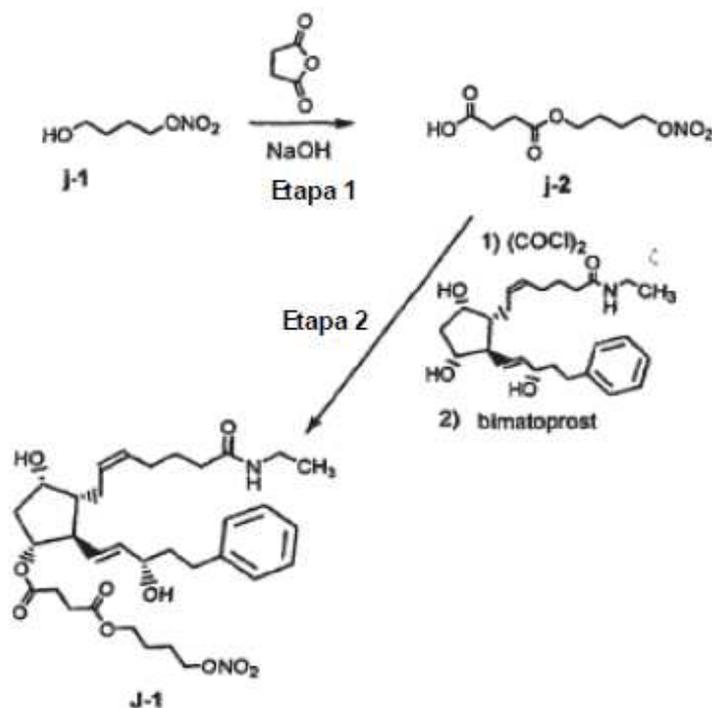
15

LCMS (ESI): m/z 569.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

HRMS: Calcul. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 569.2833. Encontrado: 569.2822.

20

Esquema J

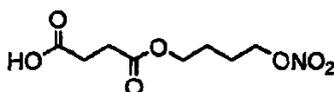


Ejemplo J-1

25

(1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(Nitrooxi)butil butanodioato

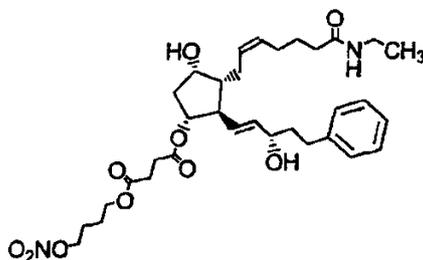
Etap 1: Ácido 4-[4-(Nitrooxi)butoxi]-4-oxobutanoico (j-2)



A una solución de 4-hidroxibutil nitrato crudo (j-1; 0.889g, 3.78 mmol; solicitud de patente US2006/189603 A1) en t-BuOH (19 ml) con trietilamina (0.79 ml, 5.6 mmol) se añadió succínico anhídrido (0.790 g, 7.90 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente por 12h. Se añadió una solución de 2.5% H₃PO₄ ac.. Después de la extracción con diclorometano (3 x 50 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó con un Biotage con gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%–20% EtOAc en CH₂Cl₂ para producir succinato j-2 como un aceite incoloro (820 mg, 92%), el cual se usó sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1 H), 4.49 – 4.58 (m, 2 H), 4.00 – 4.08 (m, 2 H), 2.43 – 2.49 (m, 4 H), 1.59 – 1.77 (m, 4 H)

Etapa 2: (1R,2R,3R,4S)-3-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(Nitrooxi)butil butanodioato (J-1)



Ácido 4-[4-(nitrooxi)butoxi]-4-oxobutanoico crudo (30 mg, 0.13 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (1.28 ml) bajo N₂ a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta 0°C y sucesivamente se añadió DMF anhidro (0.25 ml) y cloruro de oxalilo (10 µl, 0.128 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 12h, la mezcla se filtró a través de un tapón de sílice, el cual se lavó con diclorometano anhidro (5 ml). El solvente se eliminó para producir 32 mg (100%) presuntamente de cloruro ácido (4-(nitrooxi)butil 4-cloro-4-oxobutanoato) como un aceite incoloro, el cual se usó inmediatamente sin caracterización adicional o purificación.

A una suspensión de bimatoprost (Cayman Chemicals; 25 mg, 0.024 mmol) en diclorometano a 0°C se añadió resina DMAP (Argonaut (Biotage "PS-DMAP"); 30 mg de 1.6 mmol/g, 0.024 mmol) y el 4-(nitrooxi)butil 4-cloro-4-oxobutanoato crudo anterior. Después de 20 min a 0°C, el baño de enfriamiento se eliminó, y se dejó agitar a temperatura ambiente por 72 h. La resina se filtró, y el filtrado se concentró, y dio una mezcla cruda como un aceite, la cual se purificó por cromatografía rápida con un instrumento Biotage, eluyendo con un gradiente de EtOAc con CH₂Cl₂, 25–100%, para producir 19 mg (30%) de J-1 como un aceite incoloro.

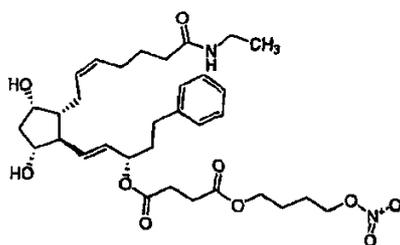
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.26 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J*=7.83 Hz, 3 H), 5.76 (s, 2 H), 5.36 – 5.52 (m, 3 H), 5.31 (s, 1 H), 4.75 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H), 4.62 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H), 4.48 – 4.58 (m, 4 H), 3.93 (d, *J*=18.44 Hz, 2 H), 2.96 – 3.09 (m, 2 H), 2.63 – 2.71 (m, 1 H), 2.56 (d, *J*=1.77 Hz, 3 H), 2.22 – 2.36 (m, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.56 – 1.80 (m, 10 H), 1.34 – 1.53 (m, 4 H), 0.98 (t, *J*=7.20 Hz, 3H).

LCMS (ESI): *m/z* 655.2 (M+Na)⁺.

HRMS: Calcul. para C₃₃H₄₈N₂O₁₀Na [M+Na]⁺: 655.3201. Encontrado: 655.3180

Ejemplo J-2

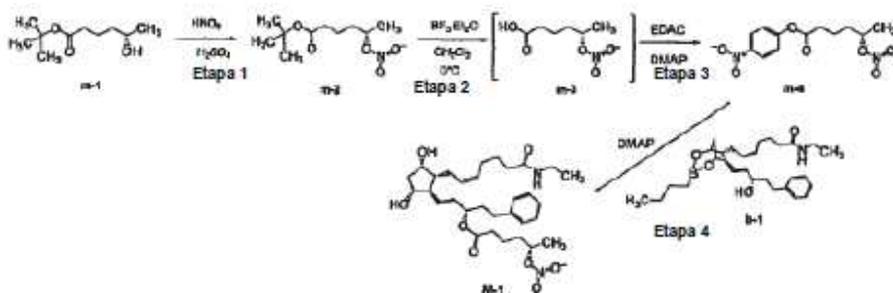
(1R,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(Nitrooxi)butil butanodioato



De una manera similar a la del Ejemplo J-1, el ácido j-2 se acopló al bimatoprost boronato protegido b-1 y se purificó a través de cromatografía con un Biotage para proporcionar 133 mg (18.1 %) de 15-éster nitrato J-2 como un aceite incoloro.

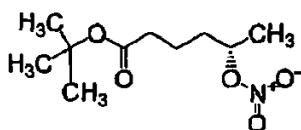
- 5 $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.98 (t, $J=7.30$ Hz, 3H), 1.21–1.32 (m, 2H), 1.42 (dd, $J=15.48, 3.98$ Hz, 2H), 1.44–1.55 (m, 4H), 1.56–1.70 (m, $J=7.35, 7.35, 7.19, 6.86$ Hz, 4H), 1.85–2.05 (m, 5H), 2.05–2.17 (m, 1H), 2.25 (t, $J=7.30$ Hz, 2H), 2.33 (ddd, $J=14.82, 9.29, 5.53$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J=11.83, 8.07, 7.96$ Hz, 1H), 2.54–2.65 (m, 2H), 2.95–3.08 (m, 2H), 3.84–4.00 (m, 2H), 4.46 (t, $J=6.63$ Hz, 2H), 4.61 (d, $J=3.98$ Hz, 1H), 4.77 (ddd, $J=12.27, 4.53, 4.42$ Hz, 2H), 5.21–5.35 (m, 1H), 5.36–5.55 (m, 3H), 7.16 (d, $J=7.52$ Hz, 3H), 7.25 (t, $J=7.74$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=4.64$ Hz, 1H).
- 10 HRMS. Calcd. for $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 597.3146. Encontrado: 597.3133.
Anál. Calcul. para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot 0.33 \text{H}_2\text{O}$: C, 64.12; H, 8.10; N, 4.82. Encontrado: C, 64.11; H, 8.07; N, 4.80.

Esquema M



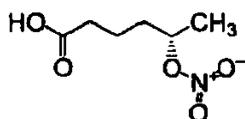
- 15 **Ejemplo M-1: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S)-5-(Nitrooxi)hexanoato**

20 **Etapa 1: (R)-terc-Butil 5-Nitrooxihexanoato (m-2)**



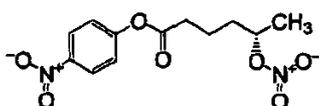
- 25 A una solución de HNO_3 (8.40 ml, 188 mmol) en acético anhídrido (20 ml) a 0°C se añadió lentamente una solución de (R)-terc-butil 5-hidroxihexanoato (m-1; Pamies, O.; Backvall, J. E. J. Org. Chem. 2002, 67, 1261–1265; 5.84 g, 31 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). La mezcla se agitó a 0°C por 15 min, después se vertió en 10% NaOH ac. helado. La capa orgánica se separó, después se lavó con H_2O , NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El residuo crudo se purificó después por cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de 0/100 a 20/80 acetato de etilo/hexano para dar éster de t-butilo m-2 deseado, el cual se usó sin purificación adicional.
- 30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.09 (m, 1 H); 2.25 (m, 2H); 1.69 (m, 4H); 1.45 (s, 9H); 1.38 (d, 3H, $J=6.2$ Hz).

Etapa 2: Ácido (R)-5-Nitrooxihexanoico (m-3)



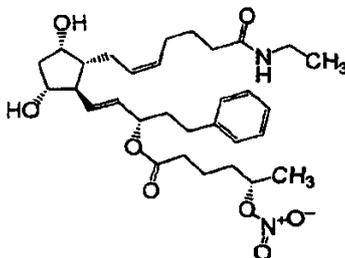
5 A una solución de (*R*)-*tert*-butil 5-nitrooxihexanoato crudo (31 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C, se añadió BF₃·Et₂O (5.1 ml, 40 mmol). Después de 1 hora, la mezcla se lavó después con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se redujo el volumen del solvente. La solución resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.11 (m, 1H); 2.43 (m, 2H); 1.75 (m, 4H); 1.39 (d, 3H, *J*=6.2 Hz).

10 **Etapa 3: (*R*)-4-Nitrofenil 5-Nitrooxihexanoato (m-4)**



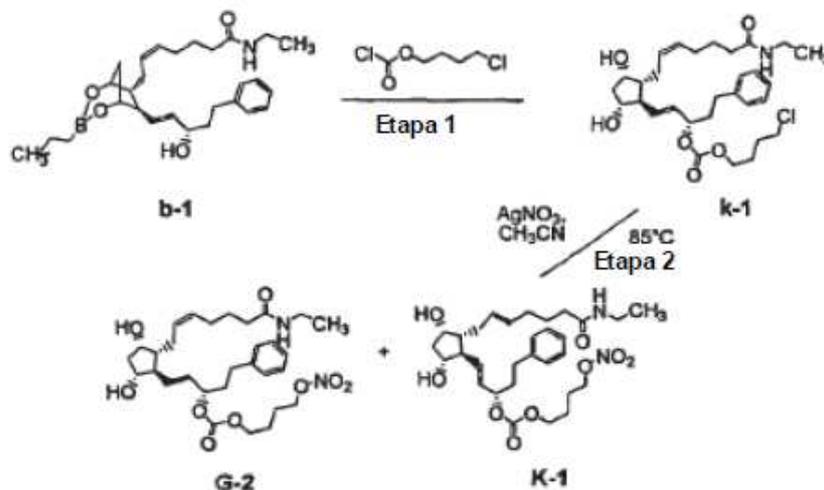
15 Una solución de ácido (*R*)-5-nitrooxihexanoico (1.50 g, 8.57 mmol), 4-nitrofenol (1.20 g, 8.57 mmol), hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDAC; 2.00 g, 10.3 mmol), y DMAP (cantidad cat.) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 3 días y el solvente se eliminó a presión reducida para dar el producto crudo, el cual se purificó después por cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de 0/100 a 20/80 acetato de etilo/hexano para dar éster de fenilo **m-4** (780 mg, 31%), el cual se usó sin purificación adicional.
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (d, 2H); 7.27 (d, 2H); 5.12 (m, 1H); 2.67 (m, 2H); 1.83 (m, 4H); 1.40 (d, 3H, *J* 6.2 Hz)

20 **Etapa 4: (1*S*,2*E*)-3-((1*R*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-((2*Z*)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5*S*)-5-(Nitrooxi)hexanoato**



25 Una solución de (5*Z*)-7-((6*R*,7*R*)-3-butyl-7-((1*E*,3*S*)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il)-2,4-dioxa-3 borabicyclo [3.2.1]oct-6-il)-*N*-etilhept-5-enamida (380 mg, 0.79 mmol), (*R*)-4-nitrofenil 5-nitrooxihexanoato (780 mg, 2.61 mmol) y DMAP (320 mg, 2.61 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 día. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite, el cual se disolvió después en MeOH y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido, el cual se purificó después por cromatografía rápida eluyendo con un gradiente de 20/80 a 70/30 acetona/hexano seguido por purificación por HPLC preparativa de fase inversa (acetato amónico 10mM:acetonitrilo) para dar el producto deseado (310 mg, 69%).
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (1H, t); 7.25 (2H, m); 7.17 (3H, m); 5.48 (3H, m); 5.35-5.05 (3H, m); 4.57 (1 H, d); 4.39 (1H, d); 3.90 (1 H, m); 3.67 (1 H, m); 3.03 (2H, m); 2.59 (2H, t); 2.33 (2H, t); 2.15 (4H, m); 1.96 (7H,m); 1.70-1.40 (7H, m); 1.30 (3H, d); 1.00 (3H, t).

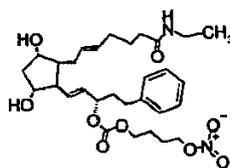
Esquema K



Ejemplo K-1

5

(1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2E)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(Nitrooxi)butil carbonato

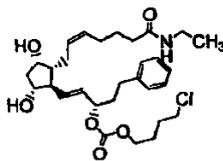


10

Aislado como un subproducto significativo a partir de un primer intento para optimizar el cis-carbonato pretendido Ejemplo G-2.

15

Etapa 1: 4-Clorobutil (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il Carbonato (k-1)



20

A una solución de bimatoprost boronato b-1 (529 mg, 1.10 mmol) en THF se añadió DMAP (6.9 mg, 0.055 mmol). La solución se enfrió hasta 0°C y sucesivamente se añadió lentamente piridina (0.22 ml, 2.75 mmol) y 4-cloroformato de clorobutilo (0.375 ml, 2.75 mmol). Se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió más piridina (89 ul, 1.11 mmol) y 4-cloroformato de clorobutilo (150 ul, 1.10 mmol) y se agitó por otras 24h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida, el residuo se particionó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica lavada con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 808 mg (134%) de un aceite crudo, el cual se usó sin purificación adicional.

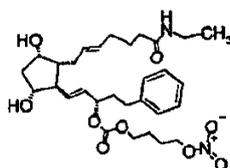
25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.62–0.71 (m, 1H), 0.88 (t, J=7.1 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.22–1.38 (m, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.64–1.77 (m, 2H), 1.77–1.92 (m, 4H), 1.86 (dq, J=10.5, 10.3 Hz, 2H), 1.96 (q, J=3.2 Hz, 1H), 2.01–2.15 (m, 3H), 2.17–2.34 (m, 1 H), 2.64 (t, J=7.1 Hz), 3.26 (dd, J=7.2, 5.7 Hz, 1 H), 3.53–3.62 (m, 1 H), 3.58 (t, J=6.1 Hz, 3H), 4.17 (dt, J=7.8, 6.1 Hz, 2H), 5.34–5.59 (m, 3H), 7.11–7.22 (m, 2H), 7.27–7.34 (m, 1H).

30

LCMS (ESI) (M+Na⁺): 573.2.

Etapas 2: Ejemplo K-1. (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2E)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(Nitrooxi)butil carbonato



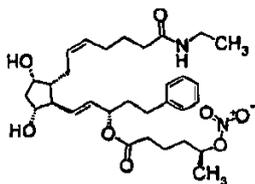
Una mezcla de clorocarbonato **k-1** (686 mg, 1.25 mmol) y nitrato de plata (636 mg, 3.74 mmol) en acetonitrilo (12.5 ml) se agitó a 82°C toda la noche. Se añadió más nitrato de plata (318 mg, 1.87 mmol), otras 5h a 82°C, después se dejó agitar a temperatura ambiente por 4 días. La mezcla resultante se filtró a través de Celita la cual se enjuagó con diclorometano. El filtrado se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano, y se lavó con agua y salmuera. El extracto se concentró al vacío para dar 611 mg de aceite amarillo-marrón, el cual se purificó con SFC preparativa para proporcionar 55 mg (7.6%) del **cis G-2** pretendido como un aceite amarillo pálido y 182 mg (25.3%) de **trans-K-1** como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.97 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H), 1.27–1.56 (m, 4 H), 1.59–1.80 (m, 4 H), 1.80–2.04 (m, 7 H), 2.04–2.28 (m, 3 H), 2.60 (t, $J=7.83$ Hz, 2 H), 2.96–3.09 (m, 2 H), 3.66 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H), 3.92 (br. s., 1 H), 4.09 (t, $J=5.81$ Hz, 2 H), 4.38 (br. s., 1 H), 4.54 (t, $J=6.06$ Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 4.96 (q, $J=6.65$ Hz, 1 H), 5.26–5.38 (m, 1 H), 5.39–5.59 (m, 3 H), 7.12–7.23 (m, 3 H), 7.23–7.33 (m, 2 H), 7.70 (br. s., 1 H).

HRMS. Calcul. para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_9\text{Na}$ (M+Na): 599.2945 Encontrado: 599.2911.

Ejemplo M-2

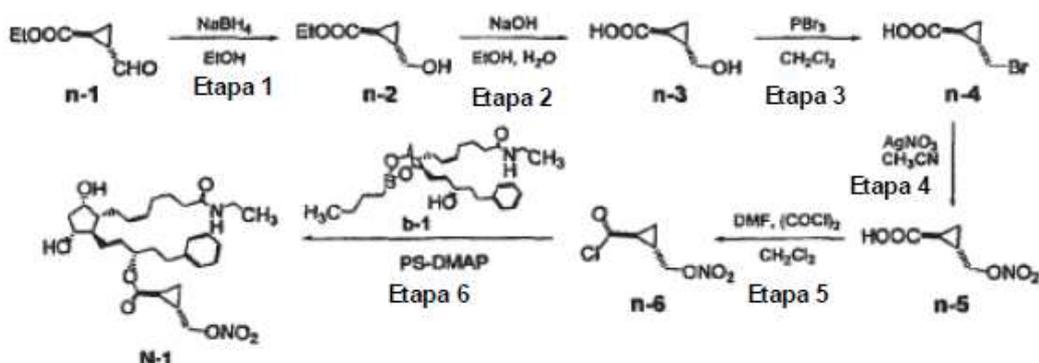
(1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S)-5-(Nitrooxi)hexanoato



Preparado siguiendo una ruta similar a la mostrada en el Esquema M para el Ejemplo M-1, en lugar de comenzar a partir de (S)-*tert*-butil 5-hidroxihexanoato (Pamies, O.; Backvall, J. E. J. Org. Chem. 2002, 67, 1261–1265).

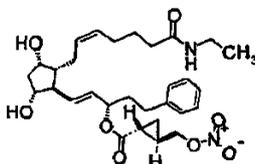
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.68 (1 H, t); 7.25 (2H, m); 7.17 (3H, m); 5.48 (3H, m); 5.35–5.05 (3H, m); 4.57 (1 H, d); 4.39 (1H, d); 3.90 (1H, m); 3.67 (1H, m); 3.03 (2H, m); 2.59 (2H, t); 2.33 (2H, t); 2.15 (4H, m); 1.96 (7H, m); 1.70–1.40 (7H, m); 1.30 (3H, d); 1.00 (3H, t).

Esquema N



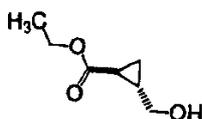
Ejemplo N-1

(1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il trans-2-[(Nitrooxi)metil]ciclopropanocarboxilato



5

Etapa 1: Etil trans-2-hidroximetil-1-ciclopropanocarboxilato (n-2)



10

Como se describe en Kajiwara, T.; Nakatomi, T.; Sasaki, Y.; Hatanaka, A.. Agric. Biol. Chem. 1980, 44, 2099-2104, a una solución de etil trans-2-formil-1-ciclopropano carboxilato (n-1; Aldrich; 335 g, 2.36 mol) en etanol (2l) en un recipiente enfriado en un baño de hielo se añadió en forma de porciones borohidruro sódico (44.6 g, 1.18 mol). Después de agita 2h a temperatura ambiente, agua (1 l) se añadió cuidadosamente en forma de gotas. La solución resultante se concentró para eliminar el etanol y se extrajo con acetato de etilo (2x1l). Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporaron para dar 313 g (92%) de alcohol n-2 como un líquido incoloro, el cual tenía un NMR que coincidió con el reportado (Ando, W.; Imai, I.; Migita, T. J. Org. Chem. 1972, 37, 3596-3600) y se usó sin purificación adicional.

15

Etapa 2: Ácido trans-2-hidroximetil-1-ciclopropanocarboxílico (n-3)

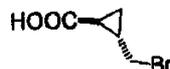


25

A una solución de etil trans-2-hidroximetil-1-ciclopropanocarboxilato (n-2; 313 g, 2.17 mol) en etanol (1l) se añadió lentamente una solución de hidróxido sódico (130 g, 3.26 mol) en agua (1.3 l). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 48h. El etanol se eliminó a presión reducida, después se llevó a pH ~2 con 2M HCl ac. y se extrajo con acetato de etilo (4l). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó a presión reducida para proporcionar 144 g (~57%) de ácido n-3 como un sólido blanco, el cual se usó sin purificación adicional y cuyos NMR coincidieron con lo reportado (NMR de isómeros quirales; ver el material suplementario de Wellendorph, P.; Hog, S.; Greenwood, J. R.; de Lichtenberg, A.; Nielsen, B.; Frolund, B.; Brehm, L.; Clausen, R. P.; Brauner-Osborne, H. J Pharmacol Exp Ther 2005, 315, 346-351).

30

Etapa 3: Ácido trans-2-Bromometil-1-ciclopropanocarboxílico (n-4)



35

Similar a lo reportado en D'Yakonov, I. A.; Guseva, O. V. Sbornik Statei Obshchei Khim., Akad. Nauk S.S.S.R. 1953, 1, 425-33; Chem.Abstr.;1955; 882, a una solución agitada mecánicamente de ácido trans-2-hidroximetil-1-ciclopropanocarboxílico (n-3; 144g, 1.24 mol) en CH₂Cl₂ (1 l) se añadió en forma de gotas PBr₃ (111 g, 0.413 mol). Después de 1 h a temperatura ambiente, CH₂Cl₂ se eliminó a presión reducida para dar un aceite, el cual se enfrió en un baño de hielo. Se añadió agua en forma de gotas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x1l). Los extractos orgánicos se concentraron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida hasta un aceite, el cual se purificó vía cromatografía de columna con gel de sílice eluyendo con EtOAc:hexanos; 1:10) para proporcionar 136g (60%) de bromuro n-4 como cristales blancos, el cual se usó sin purificación adicional.

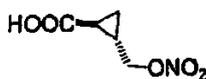
40

45

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 12.05 (s, 1H).

ESI MS: m/z 178.66; 176.69.

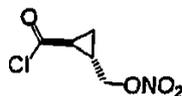
Anál. Calcul. para C₅H₇O₂Br: C, 33.55; H, 3.94. Encontrado: C, 34.09; H, 3.83.

Etapa 4: Ácido trans-2-Nitroximetil-1-ciclopropanocarboxílico (n-5)

5 Nitrato de plata se añadió a una solución de ácido trans-2-(bromometil)ciclopropanocarboxílico (n-4; 4.48 g, 25 mmol) en acetonitrilo (25 ml). La mezcla inmediatamente se volvió blanca, después se volvió una suspensión verde clara. Después de 72h a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró a través de Celita, la cual se lavó con acetonitrilo. El filtrado se concentró, después se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron, y se secaron bajo vacío para dar 3.765 g (93%) del nitrato n-5 como un sólido blanco, el cual se usó sin purificación adicional.

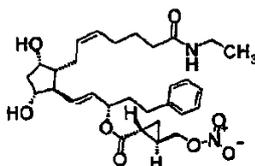
10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.36 (s, 1 H), 4.53 (dd, *J*=11.24, 6.95 Hz, 1 H), 4.38 (dd, *J*=11.24, 7.96 Hz, 1 H), 1.51 – 1.75 (m, 2 H), 0.93 – 1.15 (m, 2 H).

15 Anál. Calcul. para C₃₇H₅₅N₃O₁₂•0.06EtOAc: C, 37.82; H, 4.53; N, 8.42. Encontrado: C, 37.87; H, 4.49; N, 8.44.

Etapa 5: trans-2-(Clorocarbonil)ciclopropil]metil Nitrato (n-6)

20 Ácido trans-2-[(Nitrooxi)metil]ciclopropanocarboxílico (n-5; 967 mg, 6.00 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (60 ml) bajo N₂, después se enfrió hasta 0°C. Secuencialmente se añadió DMF anhidro (44 mg, 0.6 mmol) y cloruro de oxalilo (523 ul, 6.0 mmol). Se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 12h, se enfrió hasta 0°C y de nuevo secuencialmente se añadió DMF anhidro (44 mg, 0.60 mmol) y cloruro de oxalilo (261 ul, 3.00 mmol). Después de 4h, verificado por ¹³CNMR, la cual confirmó cloruro ácido (δ171) con una pequeña cantidad de ácido carboxílico (δ173). Se filtró a través de un tapón de sílice. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 900 mg (80%) de trans-2-(clorocarbonil)ciclopropil]metil nitrato (n-6) como un aceite, el cual se usó sin purificación adicional.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8 4.47 – 4.67 (m, 1 H), 4.26 – 4.47 (m, 1 H), 1.52 – 1.75 (m, 2 H), 0.88 – 1.13 (m, 2 H).

Etapa 6: Ejemplo N-1, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il trans-2-[(Nitrooxi)metil]ciclopropanocarboxilato

35 A una solución de bimatoprost boronato **b-1** (560 mg, 1.16 mmol) en DCM (6.86 ml) a 0°C se añadió resina DMAP (Biotage "PS-DMAP"; 1.125 g de 1.6 mmol/g, 1.80 mmol) y cloruro ácido crudo **n-6** (312 mg, 1.74 mmol). Después de 20 min a 0°C, el baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y se añadieron cloruro ácido **n-6** adicional (214 mg, 1.2 mmol) y resina DMAP (0.772 g de 1.6 mmol/g, 1.236 mmol, 1.03 eq). Después de 20 min, se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente por 12h. La resina se filtró, se apagó con agua (0.5 ml), y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se particionó con CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (10 ml). Se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío hasta un aceite, el cual se purificó con gel de sílice (Biotage; columna 25S), eluida con un gradiente sucesivo de 25%–100% EtOAc–Hexano, 100% EtOAc, y 5% MeOH–CH₂Cl₂. Las fracciones produjeron 404 mg, (60%) de

40 {(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il trans-2-[(nitrooxi)metil]ciclopropanocarboxilato (**N-1**) como un aceite incoloro, el cual era una mezcla 1:1 de diastereómeros por análisis SFC–HPLC quiral.

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ7.70 (br. s., 1 H), 7.27 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H), 7.13 – 7.22 (m, 3 H), 5.37 – 5.52 (m, 3 H), 5.21 – 5.34 (m, 1 H), 5.14 (d, *J*=5.81 Hz, 1 H), 4.47 – 4.58 (m, 2 H), 4.31 – 4.45 (m, 2 H), 3.85 – 3.95 (m, 1 H), 3.63 – 3.74 (m, 1 H), 2.96 – 3.09 (m, 2 H), 2.53 – 2.64 (m, 2 H), 2.04 – 2.24 (m, 3 H), 1.80 – 1.97 (m, 6 H), 1.56 – 1.72 (m, 3 H), 1.38 – 1.53 (m, 3 H), 1.24 – 1.37 (m, 1 H), 1.04 – 1.14 (m, 2 H), 0.92 – 1.02 (m, 3 H).

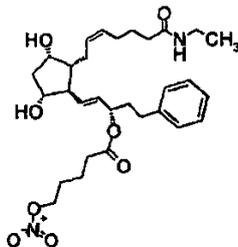
50

LCMS ESI (M+Na)⁺: 581.2.

HRMS Calcul. para C₃₀H₄₂N₂O₈ m/z [M+Na]⁺: 581.2833. Encontrado: 581.2828.

Anál. Calcul. para C₃₀H₄₂N₂O₈•0.13H₂O: C, 64.23; H, 7.59; N, 4.99. Encontrado: C, 64.23; H, 7.57; N, 4.97.

Ejemplo O-1: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 5-(Nitrooxi)pentanoato



Ácido 5-(nitrooxi) pentanoico (489 mg, 3.00 mmol; patente de Estados Unidos 2006/189603) se disolvió en DCM anhidro (30 ml) bajo N₂, se enfrió hasta 0°C, y se añadió después del DMF anhidro (1 gota) y cloruro de oxalilo (262 ul, 3.00 mmol). Se dejó agitar a temperatura ambiente por 12 h. ¹³CNMR mostró cloruro ácido (8171 ppm) con una pequeña cantidad de ácido carboxílico (~δ173 ppm). Se evaporó y se secó al vacío para producir 450 mg (80 %) de 5-cloro-5-oxopentil nitrato como un aceite amarillo claro, el cual se usó sin purificación adicional.

A una solución de bimatoprost boronato **b-1** (560 mg, 1.16 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C se añadió secuencialmente resina DMAP (1.087 g de 1.6 mmol/g; 1.74 mmol; Biotage "PS-DMAP") y 5-cloro-5-oxopentil nitrato crudo (305 mg, 1.69 mmol). Después de 20 min a 0°C, el baño de enfriamiento se eliminó, y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 24 h, se enfrió hasta 0°C y se añadió más 5-cloro-5-oxopentil nitrato (125 mg, 0.70 mmol, 0.60 eq) y resina DMAP (0.453 g de 1.6 mmol/1g, 0.725 mmol, 0.625 eq). Se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente por 24 h antes de enfriar hasta 0°C y añadir 5-cloro-5-oxopentil nitrato crudo adicional (209 mg, 1.16 mmol) y resina DMAP (0.743 g de 1.6 mmol/1 g, 1.19 mmol, 1.03 eq). Se dejó calentar y agitar a temperatura ambiente 72h. La resina se filtró, se apagó con agua (0.5 ml), y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo que se particionó con CH₂Cl₂ (50 ml) y agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se evaporaron al vacío hasta un aceite, el cual se purificó por HPLC preparativa masa-dirigida para producir 233 mg (49.5%) de (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 5-(nitrooxi)pentanoato (**O-1**) como un aceite incoloro.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (t, J=5.05 Hz, 1 H), 7.22 – 7.32 (m, 2 H), 7.12 – 7.21 (m, 3 H), 5.35 – 5.55 (m, 3 H), 5.11 – 5.31 (m, 2 H), 4.47 – 4.61 (m, 3 H), 4.40 (d, J=4.80 Hz, 1 H), 3.85 – 3.95 (m, 1 H), 3.62 – 3.76 (m, 1 H), 2.95 – 3.11 (m, 2 H), 2.53 – 2.63 (m, 2 H), 2.35 (t, J=7.20 Hz, 2 H), 2.03 – 2.27 (m, 3 H), 1.81 – 2.01 (m, 7 H), 1.55 – 1.72 (m, 4 H), 1.38 – 1.52 (m, 3 H), 1.26 – 1.35 (m, 1 H), 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H).

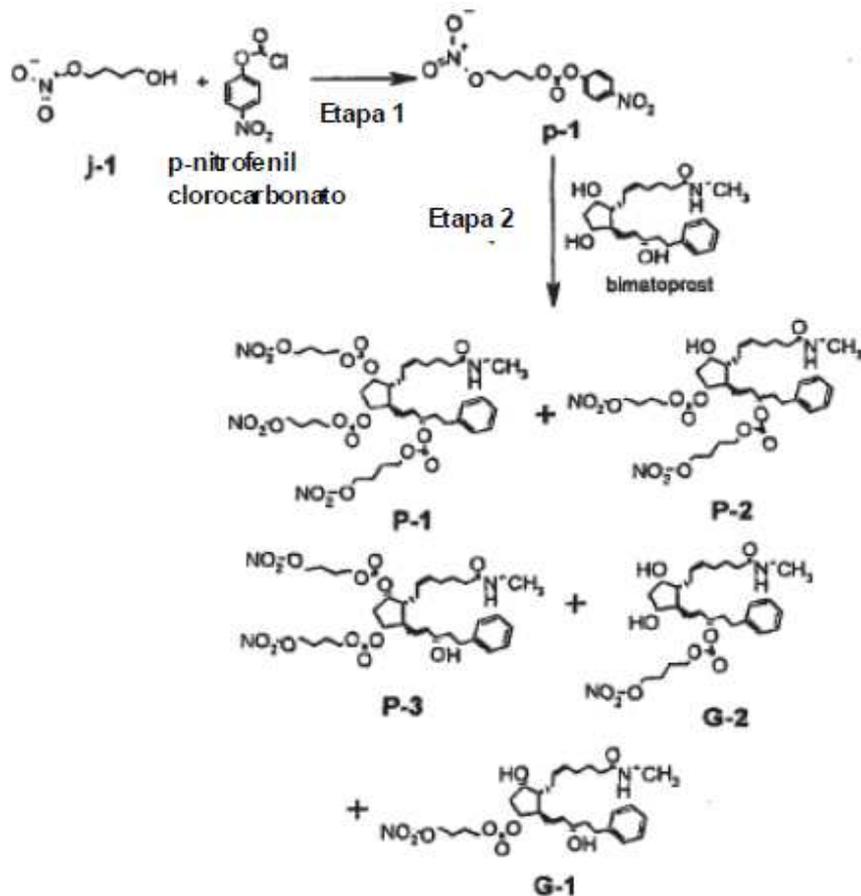
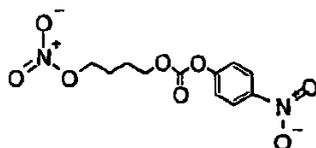
LCMS ESI (M+Na)⁺: 584.2

MS: Calcul. para C₃₀H₄₄N₂O₈Na [M+Na]⁺ m/z 583.2989. Encontrado: 583.2993.

Anál. Calcul. para C₃₀H₄₄N₂O₈•0.32H₂O•0.06 CH₂Cl₂: C, 63.10; H, 7.88; N, 5.02.

Encontrado: C, 63.17; H, 7.89; N, 4.90.

Esquema P

5 **Etapa 1.4–(Nitrooxi)butil4–Nitrofenil Carbonato (p-1)**

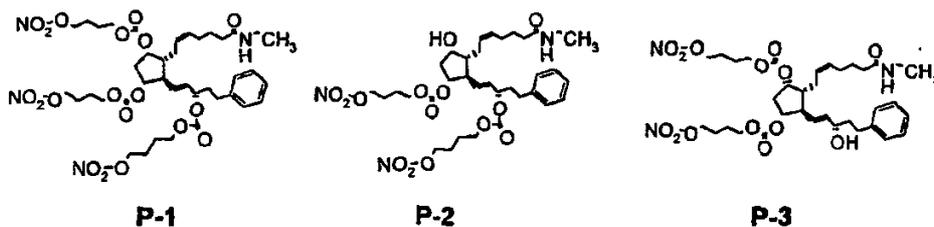
10 4-Hidroxi-butil nitrato crudo (**j-1**; 1580 mg, 11.7 mmol; solicitud de patente US2006/189603 A1) se disolvió en ACN y THF (1: 3, 112 ml) y se trató con p-nitrofenil clorocarbonato (4.71 g, 23.4 mmol). Se añadió piridina (2.84 ml, 35.1 mmol) lentamente y la mezcla se calentó, por lo tanto se enfrió con un baño de hielo durante la adición. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche. La suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con ACN y THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EA, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró para dar 1.49 g de un sólido crudo, que era poco soluble orgánico para cromatografía de fase normal. Se purificó a través de HPLC preparativa para obtener 1.45 g (41%) de sólido incoloro, el cual se usó sin purificación adicional.

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.91 (dt, $J=6.06, 3.03$ Hz, 4 H), 4.23 – 4.45 (m, 2 H), 4.47 – 4.68 (m, 2 H), 7.32 – 7.48 (m, 2 H), 8.16 – 8.50 (m, 2 H).

20 **Etapa 2. Acilación de Bimatroprost con 4–(Nitrooxi)butil 4–Nitrofenil Carbonato**

(1R,3S,4R,5R)-4-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-5-[(1E,3S)-3-([4-(nitrooxi)butoxi]carbonil)oxi]-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentano-1,3-diil bis[4-(Nitrooxi)butil] Biscarbonato (P-1)

5 (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-hidroxi-5-([4-(nitrooxi)butoxi]carbonil)oxi) ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(nitrooxi)butil carbonato (P-2)
 (1R,3S,4R,5R)-4-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-5-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentano-1,3-diil bis[4-(nitrooxi)butil] biscarbonato (P-3)



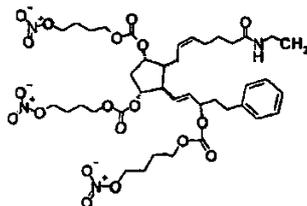
Bimatoprost (1.00 g, 2.41 mmol) se disolvió en DCM (24.1 ml), se trató con 4-(nitrooxi)butil 4-nitrofenil carbonato (p-1; 1.45 g, 4.82 mmol) y DMAP (607 mg, 4.82 mmol), y se dejó agitar a temperatura ambiente por 60h. La mezcla resultante se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró hasta un

mezcla cruda, la cual se purificó a través de ciclos sucesivos de cromatografía: MPLC (10–100% EA/hexano, seguido con

5–15% metanol en DCM), después HPLC preparativa para proporcionar varios compuestos puros como sigue:

11–Carbonato **G-1**: 210 mg (15%) de aceite amarillo pálido

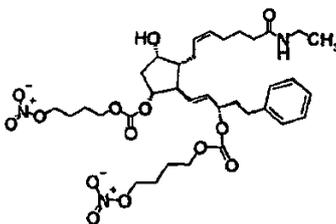
15–Carbonato **G-2**: 30 mg (2%) de aceite amarillo pálido.



tri-Nitrato **P-1**: 124 mg (5%) de aceite amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.98 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.41 – 1.55 (m, 2 H), 1.59 – 1.78 (m, 13 H), 1.80 – 2.15 (m, 9 H), 2.43 – 2.50 (m, 1 H), 2.54 – 2.65 (m, 3 H), 2.96 – 3.10 (m, 2 H), 3.99 – 4.18 (m, 6 H), 4.33 – 4.33 (m, 0 H), 4.45 – 4.62 (m, 6 H), 4.81 (ddd, J=8.91, 7.26, 3.79 Hz, 1 H), 4.87 (t, J=4.67 Hz, 1 H), 4.93 – 5.04 (m, 1 H), 5.25 – 5.41 (m, 2 H), 5.59 – 5.72 (m, 2 H), 7.13 – 7.23 (m, 3 H), 7.23 – 7.34 (m, 2 H), 7.69 (t, J=5.18 Hz, 1 H).

Anál. Calcul. para C₄₀H₅₈N₄O₁₉•0.25H₂O: C, 62.00; H, 7.72; N, 4.82. Encontrado C, 62.06; H, 7.76; N, 4.90.

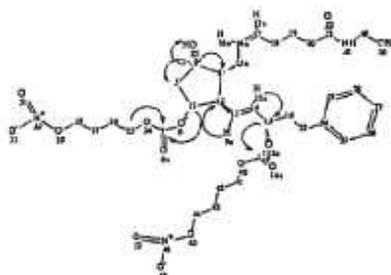


11, 15-di-nitrato **P-2**: 320 mg (18%) de aceite amarillo pálido.

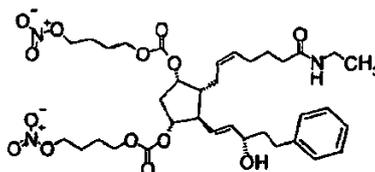
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.38 – 1.58 (m, 4 H), 1.58 – 1.77 (m, 8 H), 1.79 – 2.03 (m, 7 H), 2.05 – 2.17 (m, 1 H), 2.34 (ddd, J=14.78, 9.09, 5.43 Hz, 1 H), 2.44 – 2.48 (m, 1 H), 2.52 – 2.63 (m, 2 H), 2.96 – 3.07 (m, 2 H), 3.95 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 3.98 – 4.15 (m, 4 H), 4.51 (ddd, J=12.88, 6.32, 6.06 Hz, 4 H), 4.64 – 4.76 (m, 2 H), 4.96 (q, J=6.48 Hz, 1 H), 5.28 (dt, J=10.93, 7.17 Hz, 1 H), 5.34 – 5.46 (m, 1 H), 5.48 – 5.69 (m, 2 H), 7.11 – 7.21 (m, 3 H), 7.22 – 7.32 (m, 2 H), 7.69 (t, J=5.31 Hz, 1 H).

LCMS (M+Na⁺): m/z 760.2.

El aspecto crítico de confirmar esta estructura fue la asignación de señales de metino (H-8, H-9, H-11, H-12, H-15—ver numeración no convencional y estructura más abajo) y señales hidroxil a través de la inspección del espectro 1D de protón, 2D HSQC, COSY y HMBC. El grupo hidroxilo en C-9 se identificó a través de la inspección del espectro HSQC, en busca de señales en el espectro del protón con una ausencia de pico cruzado en el HSQC. El grupo hidroxilo se ubicó en relación con el metino H-8 y metileno H-5 a través de la inspección del espectro COSY. Se observó además el acoplamiento claro y distinto de H-15 a H-10a y H-12 a H-9a en el espectro COSY. El espectro HMBC permitió la asignación de protones de metino H-9 y H-15 en relación con los distintos carbonilos C-7 y C-13a, como se muestra en la imagen más abajo.



Correlaciones NMR para P-2



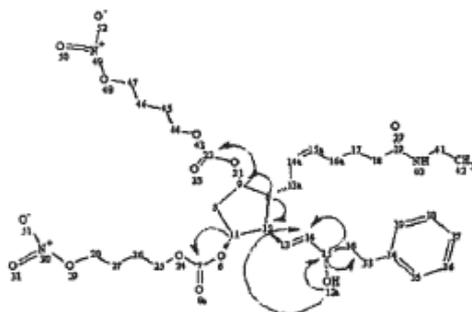
P-3

9, 11-di-Nitrato **P-3**: 78 mg (4%) de aceite amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.41–1.51 (m, 2 H), 1.58–1.76 (m, 11 H), 1.76–2.12 (m, 7 H), 2.38–2.48 (m, 1 H), 2.52–2.65 (m, 3 H), 2.96–3.08 (m, 2 H), 3.88–3.98 (m, 1 H), 4.00–4.15 (m, 4 H), 4.52 (dt, J=17.62, 6.09 Hz, 4 H), 4.73–4.83 (m, 2 H), 4.86 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 5.25–5.39 (m, 2 H), 5.43–5.63 (m, 2 H), 7.10–7.20 (m, 3 H), 7.21–7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).

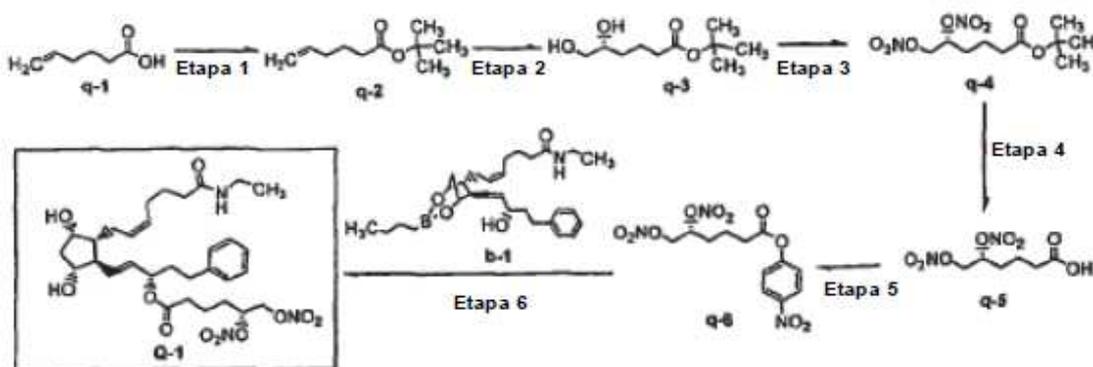
LCMS (M+Na⁺): m/z 760.2.

El aspecto crítico que confirmó esta estructura por NMR fue la asignación de señales de metino (H-8, H-9, H-11, H-12, H-15—ver enumeración no convencional y estructura más abajo) e hidroxilo a través de la inspección del espectro 1D de protón, 2D HSQC, COSY y HMBC. El grupo hidroxilo en C-15 se identificó a través de la inspección del espectro HSQC, en busca de señales en el espectro del protón con una ausencia de pico cruzado en el HSQC. Este grupo hidroxilo se ubicó en relación con a los metinos H-14 y H-16 a través de la inspección del espectro COSY mostrando un acoplamiento claro y distinto de H-15 a H-14. El espectro COSY indicó además la posición relativa de H-8 a H-9 y H-12. El espectro HMBC permitió la asignación de protones de metino H-9 y H-11 en relación con los distintos carbonilos C-7 y C-22. Las correlaciones HMBC indicaron además la posición del protón hidroxilo H-12a en relación con C-14.



Correlaciones NMR para P-3

Esquema Q

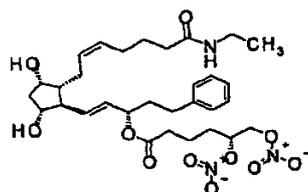


5

Ejemplo Q-1

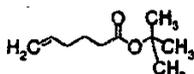
(1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5R)-5,6-bis(Nitrooxi)hexanoato

10



Etapa 1: terc-Butil Hex-5-enoato (q-2)

15

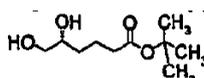


A una solución agitada de ácido 5-hexenoico q-1 (6.00g, 52.6 mmol), t-butil alcohol (72.2ml, 735.84mmol) y DMAP (1.28g, 10.51mmol) en DCM (150ml) a -10°C se añadió DCC (16.26g, 78.84mmol). Después de agitar a la temperatura ambiente toda la noche, el sólido se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un aceite crudo, el cual se purificó por cromatografía (Biotage; 65i). La elución con un gradiente de EtOAc/Hexano de 5/95 a 10/90 produjo 4.16g (46.53%) de éster de t-butilo q-2, el cual desplegó un espectro de ¹H NMR que coincidió con el de la literatura (Johnson, P. Y.; Berchtold, G. A. J. Org. Chem. 1970, 35, 584-592) y se usó sin purificación adicional).

20

25

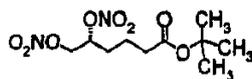
Etapa 2: terc-Butil (5R)-5,6-Dihidroxihexanoato (q-3)



30

A una suspensión agitada de AD-mix-β (Sigma-Aldrich, 40g, 1.4g/mol) en H₂O/t-butil alcohol 1:1 (300ml) a 0°C, se añadió olefina q-2 (4.95g, 28 mmol). La mezcla se agitó toda la noche a 4°C, después se añadió EtOAc (160ml) manteniendo la temperatura a 0°C usando un baño de hielo y se añadió Na₂S₂O₅ (11.8g). Después de 30min el baño de hielo se eliminó y se dejó elevar la temperatura hasta 23°C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x200ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró sobre gel de sílice, y el solvente se evaporó a presión reducida para dar 5.43g (95%) del diol q-3 quiral, el cual se usó sin purificación adicional.

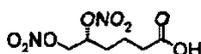
35

Etapa 3: terc-Butil (5R)-5,6-bis(Nitrooxi)hexanoato (q-4)

5

A una solución de HNO₃ (5.8ml, 140mmol) en Ac₂O (20ml) enfriado hasta a 0 °C, se añadió una solución de diol q-3 (5.72g, 28mmol) en DCM (20ml). La mezcla se enfrió hasta 5°C. Después de 30 min, se añadió NaOH para alcanzar un pH 7 y la mezcla se extrajo con DCM (3x50ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el compuesto se purificó por cromatografía (Biotage; 100 SNAP), eluyendo con un gradiente de EtOAc-Hexano de 5/95 a 20/80, dando 5g (61%) de dinitrato q-4 quiral, el cual se usó sin purificación adicional.

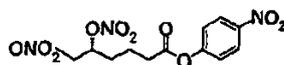
10

Etapa 4: Ácido (5R)-5,6-bis(Nitrooxi)hexanoico (q-5)

15

A una solución de éster de t-butilo q-4 (5g, 17mmol) en DCM (20ml) enfriado a 0 °C, se añadió BF₃•Et₂O (2.4 ml, 18.7mmol) y la mezcla se agitó a 0°C por 3h y a la temperatura ambiente toda la noche. Un NaHCO₃ sat ac. y NaOH (perlas) se añadieron hasta pH 10 y la mezcla se extrajo con DCM (3x150ml). La fase orgánica se acidificó lentamente con HCl 3M, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó parcialmente hasta aproximadamente 20ml a presión reducida a temperatura ambiente y la solución del ácido q-5 en DCM se usó para las siguientes reacciones (4.05 g cantidad teórica fina). La ¹H NMR coincidió con lo reportado para el racemato en Lazzarato, L.; y otros J. Med. Chem. 2005, 48, 1322-1329.

20

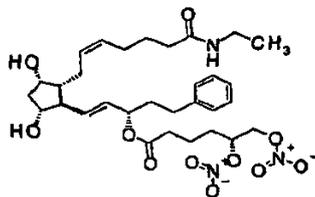
Etapa 5: 4-Nitrofenil (5R)-5,6-bis(Nitrooxi)hexanoato (q-6)

25

A una solución del ácido q-5 (1.33 g, 5.6mmol) en DCM (20ml) se añadieron EDAC (1.3g, 6.7 mmol), DMAP (cantidad cat.) y p-nitrofenol (780mg, 5.6 mmol). La mezcla se dejó agitar toda la noche y después se añadió una solución saturada de NaHCO₃. El solvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía (Biotage; 100 SNAP), eluyendo con una mezcla de DCM/Hexano 80/20, para producir 1.25 g (63%) de éster de p-nitrofenilo q-6, el cual se usó sin purificación adicional.

30

35

Etapa 6: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il(5R)-5,6-bis(Nitrooxi)hexanoato

40

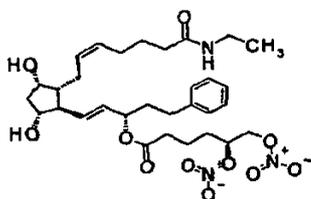
El boronato de bimatoprost b-1 se aciló con p-nitroéster de fenilo crudo q-6 (1.25g, 3.48mmol) y DMAP (430mg, 3.48mmol) en DCM (20ml). La mezcla se agitó por 8h y el DCM se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (20ml) y se agitó toda la noche para desproteger el compuesto. El solvente se evaporó y la HPLC preparativa proporcionó 340mg (55%) de 15-acil dinitrato Q-1 puro. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.40 – 1.65 (m, 3 H), 1.60 – 1.80 (m, 4 H), 1.80 – 2.00 (m, 7 H), 2.05 – 2.25 (3 H), 2.34 – 2.38 (m, 2 H), 2.57 – 2.62 (m, 2 H), 3.01 – 3.05 (m, 2 H), 3.60 – 3.71 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.40 (d, 1 OH), 4.57 (d, 1 OH), 4.67 – 4.96 (m, 2 H), 5.17 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.41 – 5.50 (m, 4 H), 7.16 – 7.19 (m, 3 H), 7.25 – 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).

45

50

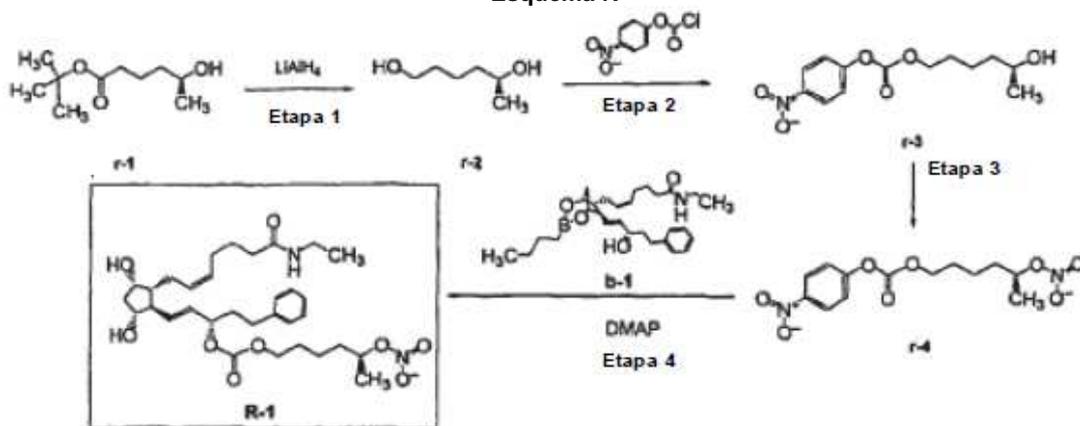
MS (M+1): 636.2

Ejemplo Q-2: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S)-5,6-bis(Nitrooxi)hexanoato



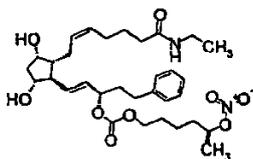
De una manera similar a la de la antípoda Q-1, AD-mix-alfa se usó en el Esquema Q para generar el enantiómero de nitroéster de fenilo q-6. Así consecuentemente Q-2 se preparó y se purificó a través de HPLC preparativa. Como se esperaba, el espectro de NMR fue idéntico que para Q-1.

Esquema R

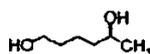


Ejemplo R-1

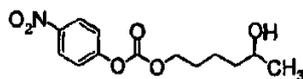
(1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S)-5-(Nitrooxi)hexil carbonato



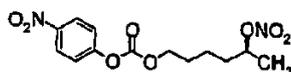
Etapa 1: (5S)-Hexano-1,5-diol (r-2)



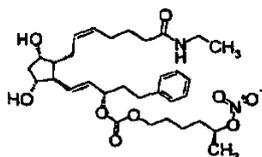
A una solución agitada de terc-butil (5S)-5-hidroxihexanoato (r-1; Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. J. Org. Chem. 2002, 67, 1261-1265; 3.00 g, 15.9 mmol) en THF (35 ml) at 0°C, se añadió LiAlH₄ (31.88ml de 1M en THF, 31.88mmol). La mezcla se agitó por 4h, se enfrió hasta 0°C, y se trató con NaOH 1N hasta que se detuvo la efervescencia. Se añadió Et₂O (600ml) y la mezcla se mantuvo bajo fuerte agitación. La solución se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener 1.9 g del diol r-2. quiral, el cual tenía una NMR idéntica a la reportada (Davies, S. G.; Smyth, G. D. Tetrahedron: Asymmetry 1996, 7, 1001-1004) y se usó sin purificación adicional.

Etap 2: (5S)-5-hidroxihexil 4-nitrofenil Carbonato (r-3)

5 A una solución de diol r-2 (1.75g, 14.81mmol) en DCM (36ml), se añadió piridina (1.31ml, 16.3 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Una solución de p-nitrofenil cloroformato (2.98g, 14.81 mmol) en DCM (8ml) se añadió en forma de gotas y después de 3h la mezcla se lavó con 5% de H₃PO₄ ac. (100ml). La solución se secó y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto crudo (5g) que se purificó con gel de sílice (Biotage; 40+M), se eluyó con un gradiente sucesivo de 20%-50% EtOAc-Hexano, 50% EtOAc y dando 2.44g (58%) de carbonato r-3, mezclado el cual se usó sin purificación adicional.

Etap 3: (5S)-5-Nitroxihexil 4-nitrofenil Carbonato (r-4)

15 A una solución de HNO₃ (2.02ml, 48.73mmol) en Ac₂O (13ml) enfriada a 0°C, r-3 (2.3g, 8.12mmol) disuelta en DCM (2ml) se añadió y la mezcla se enfrió a 0 °C. Después de 30 minutos se añadió NaOH para alcanzar un pH 7 y la mezcla se extrajo con DCM (3x150ml). La fase orgánica se secó y el compuesto se purificó con gel de sílice (Biotage; 40+M), se eluyó con un gradiente sucesivo de 5%-20% EtOAc-Hexano, 20% EtOAc dando 1.97g (74%) de nitrato r-4, el cual se usó sin purificación adicional.

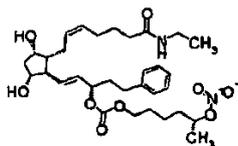
Etap 4: (1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S)-5-(Nitrooxi)hexil carbonato (R-1)

30 El boronato de bimatoprost b-1 (580mg, 1.2mmol) se aciló con p-nitroéster de fenilo crudo r-4 (1.18g, 3.61mmol) y DMAP (441mg, 3.61mmol) en DCM (25ml). La mezcla se agitó por 8h y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (20ml) y se agitó toda la noche para desproteger el compuesto. El solvente se evaporó y la HPLC preparativa proporcionó 380mg (52%) de R-1 puro.

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3 H), 1.30 (d, 3 H), 1.30 - 1.70 (m, 10 H), 1.80 - 2.00 (m, 7 H), 2.05 - 2.25 (3 H), 2.60 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 4.40 (d, 1 OH), 4.60 (d, 1 OH), 4.96 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.37 - 5.62 (m, 3 H), 7.16 - 7.19 (m, 3 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).
MS (M+1): 605.

Ejemplo R-2

40 **(1S,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5R)-5-(nitrooxi)hexil carbonato**



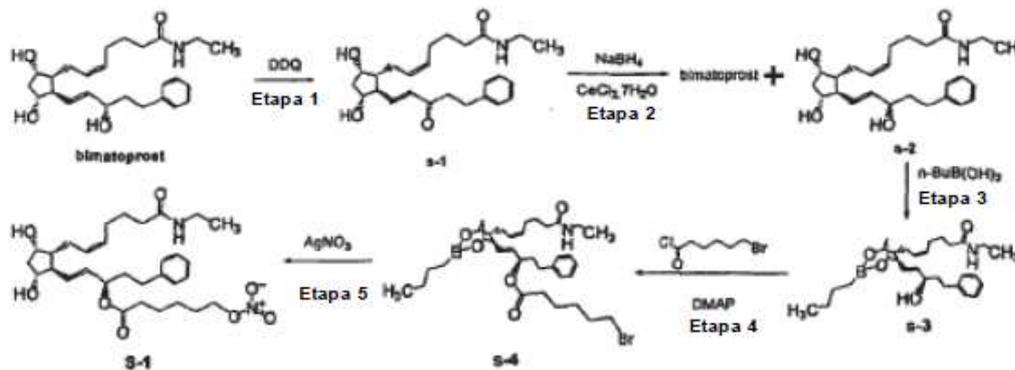
45 Similar al Ejemplo R-1, excepto que se inició el Esquema R con terc-butil (5R)-5-(acetoxi)hexanoato antípoda (Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. J. Org. Chem. 2002, 67, 1261-1265) y eventualmente la antípoda preparada de p-nitrofenil carbonato crudo

r-4, que se usó igualmente para acilar el bimatoprost boronato (580mg, 1.2mmol) para proporcionar después de la purificación HPLC preparativa, 420 mg (57%) de 15-acil nitrato **R-2**.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3 H), 1.30 (d, 3 H), 1.30 – 1.70 (m, 10 H), 1.80 – 2.00 (m, 7 H), 2.05 – 2.25 (3 H), 2.60 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 4.40 (d, 1 OH), 4.60 (d, 1 OH), 4.96 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.37 – 5.62 (m, 3 H), 7.16 – 7.19 (m, 3 H), 7.25 – 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).

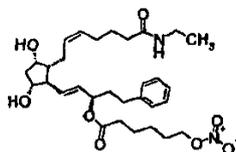
MS (M+1): 605.

Esquema S

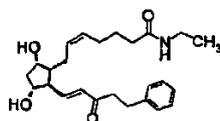


Ejemplo S-1

(1 **R,2E**)-3-((1 **R,2R,3S,5R**)-2-[(**2Z**)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato

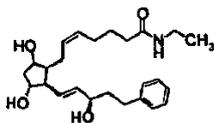


Etapa 1. (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[(1E)-3-oxo-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil)-N-etilhept-5-enamido (15-ceto-Bimatoprost; **s-1**)



Usando un método de Taber, D. F.; Kanai, K. Tetrahedron 1998, 54,11767-11782, a una solución agitada de bimatoprost (100 mg, 0.240 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió en forma de porciones DDQ (224 mg, 0.96 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío y condujo a 15-ceto-bimatoprost **s-1** (54 mg, 0.13 mmol) con 50% rendimiento como un sólido rojizo, que se usó en la siguiente Etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.14 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.35 (d, J=10.5 Hz, 1H), 2.80-2.98 (m, 4H), 3.20-3.35 (m, 2H), 4.05 (bm, 1H), 4.10 (m, 1H), 5.36-5.42 (m, 2H), 6.16 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, J= 8.8, 15.7 Hz, 1H). LCMS ESI (M+Na⁺): m/z 437.20.

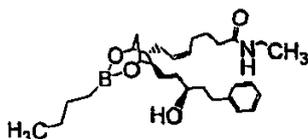
Etapa 2. (5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihidroxi-2-[(1E,3R)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil)-N-etilhept-5-enamida (15-epi-Bimatoprost; **s-2**)



Una solución de 15-cetona s-1 (530 mg, max 1.28 mmol) y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (143.3 mg, 0.38 mmol, 0.3 eq.) en MeOH/DCM (2:1, 48 ml) se agitó a -78°C por 30 minutos bajo a atmósfera de N_2 . NaBH_4 (28.75 mg, 0.77 mmol, 1.6 eq.) se añadió en una porción. Después de 1 h a -78°C , la mezcla se acidificó con HCl 1 N ac. a pH 3 y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se añadió salmuera (50 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se concentró al vacío para dar lugar a 420 mg de aceite de color amarillo, que se purificó inicialmente a través de MPLC con un aparato ISCO (sílice 80 g, DCM/IPA, gradiente hasta 30%) para eluir primero 95 mg (18%) de 15-epi-bimatoprost s-2 con un d.e. de 91% por HPLC analítica quiral (Chiralcel OD-H con heptano/EtOH/Et₂NH 85/15/0.2). El bimatoprost regenerado (280 mg (53%), con un d.e. de 92%) eluido segundo, se reutilizó en otro ciclo como anteriormente, se combinó con otros lotes, y se purificó para obtener un d.e. de 97% antes del uso más abajo.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (t, J=6.8Hz, 3H), 3.18–3.29 (m, 2H), 3.93 (bm, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 5.28–5.63 (m, 4H).

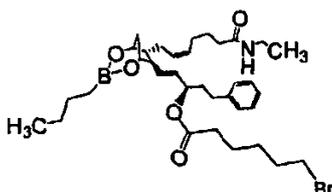
Etap 3. (5Z)-7-((6R,7R)-3-Butil-7-[(1E,3R)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-N-etilhept-5-enamida (s-3)



Preparado de acuerdo con el procedimiento dado para el boronato b-1: A partir de 15-epi-bimatoprost s-2 (165 mg, 0.400 mmol) se obtuvo un aceite que se usó sin purificación adicional.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.03 (ddd, J=7.2, 7.3, 12.9 Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.78 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.27–5.58 (m, 4H), 7.18–7.37 (m, 5H), 7.73 (bs, 1 H).

Etap 4. (1R,2E)-3-((6R,7R)-3-Butil-7-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-2,4-dioxa-3-borabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-Bromohexanoato (s-4)

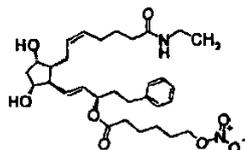


Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el éster b-2: alcohol crudo s-3 (teórico 0.400 mmol) proporcionó haloéster crudo s-4 como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.51 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.62 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 5.20 (q, J=6.4 Hz, 1H), 5.33–5.58 (m, 4H).

LCESIMS (M+Na): 615.10; 616.10.

Etap 5. (1R,2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(Etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 6-(Nitrooxi)hexanoato S-1)



5 Preparado de acuerdo con el procedimiento proporcionado por el Ejemplo **B-1**: el halo-éster crudo **s-4** (teórico 0.400 mmol) proporcionó 350 mg de un aceite amarillo, que se purificó a través de MPLC con un aparato ISCO (sílice, DCM/IPA, gradiente 0–30%) y después HPLC preparativa (agua:acetonitrilo:HCOOH) para proporcionar 80 mg (35% rendimiento en tres Etapas) de nitrato **B-1** objetivo con una pureza de 100% por HPLC–MS.

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.30 (ddd, J=1.0,7.3, 13.0 Hz, 2H), 3.97 (bs, 1 H), 4.20 (bs, 1 H), 4.46 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.28 (dd, J=6.6, 13.2 Hz, 1 H), 5.39 (m, 1H).

LC ESI MS (M+Na⁺): m/z 597.30.

15

20

25

30

35

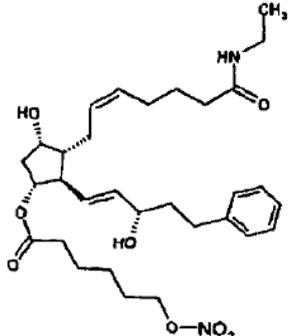
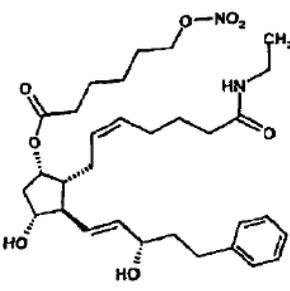
40

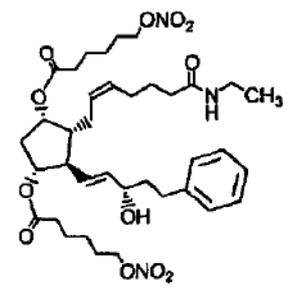
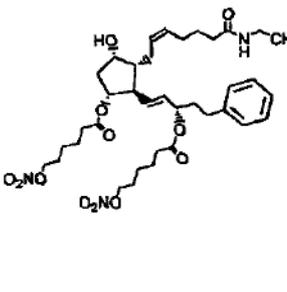
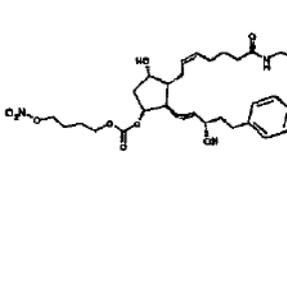
45

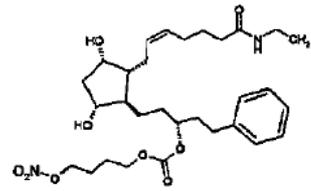
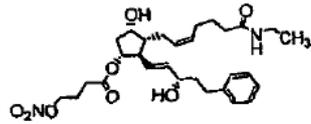
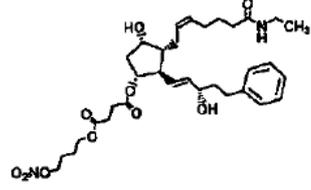
50

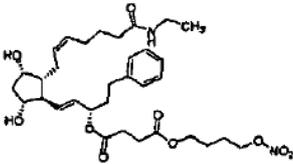
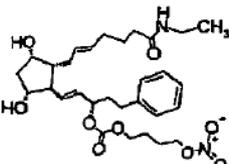
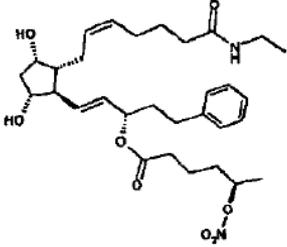
55

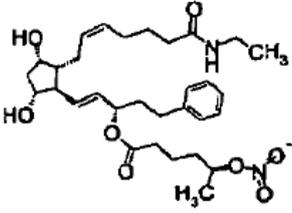
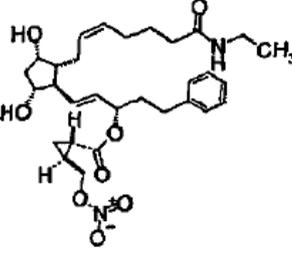
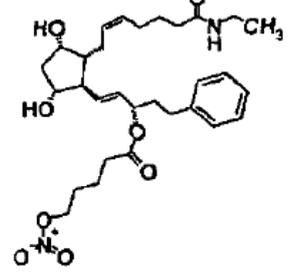
Tabla 1. Ejemplos específicos

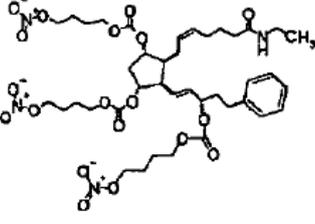
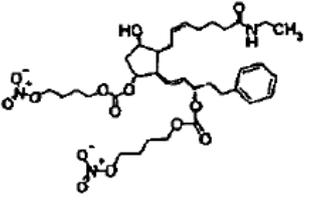
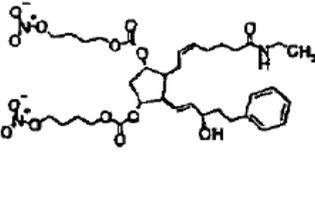
Num. ejemplo	Estructura	Nombre químico	¹ H NMR	MS
F-1		(1R, 2R, 3R, 4S)-3-[[[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[[[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 6-(nitrooxi)hexa noato	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.98 (t, J=7.30 Hz, 3 H), 1.31 (dq, J=7.74, 7.59 Hz, 2 H), 1.42 (dd, J=15.48, 3.98 Hz, 1 H), 1.45 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.54 (m, 2 H), 1.57 - 1.63 (m, J=7.35, 7.35, 7.19, 6.86 Hz, 2 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 1.95 (d, J=7.08 Hz, 2 H), 1.98 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 2.11 (t, J=15.70 Hz, 1 H), 2.25 (t, J=7.30 Hz, 2 H), 2.33 (ddd, J=14.82, 9.29, 5.53 Hz, 1 H), 2.45 (t, J=8.18 Hz, 1 H), 2.55 - 2.64 (m, 2 H), 2.98 - 3.06 (m, 2H), 3.91 (qd, J=5.68, 5.53 Hz, 1 H), 3.95 (d, J=3.98 Hz, 1 H), 4.46 (t, J=6.63 Hz, 2 H), 4.61 (d, J=3.98 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=4.87 Hz, 1 H), 4.77 (dd, J=7.74, 4.64 Hz, 1 H), 5.24 - 5.32 (m, 1 H), 5.38 - 5.49 (m, 3 H), 7.16 (d, J=7.52 Hz, 3 H), 7.25 (t, J=7.74 Hz, 2 H), 7.70 (t, J=4.64 Hz, 1 H).	597.2 M+Na ⁺
F-2		(1S, 2R, 3R, 4R)-2-[[[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-3-[[[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 6-(nitrooxi)hexa noato	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.98 (t, J=7.30 Hz, 3 H), 1.17 - 1.30 (m, 2 H), 1.33 - 1.41 (m, 4 H), 1.47 (dt, J=15.48, 7.74 Hz, 2 H), 1.56 (qd, J=7.67, 7.52 Hz, 2 H), 1.59 - 1.74 (m, 5 H), 1.86 (dd, J=13.71, 7.96 Hz, 1 H), 1.90 - 1.96 (m, 1 H), 1.98 (t, J=7.52 Hz, 2 H), 2.02 (t, J=5.09 Hz, 2 H), 2.17 (dt, J=11.94, 7.96 Hz, 1 H), 2.29 (q, J=7.08 Hz, 2 H), 2.36 (ddd, J=14.82, 8.62, 6.19 Hz, 1 H), 2.56 - 2.66 (m, 2 H), 3.03 (dd, J=7.30, 5.53 Hz, 2 H), 3.76 (dd, J=13.71, 2.65 Hz, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 4.50 (t, J=6.63 Hz, 2 H), 4.73 (d, J=4.42 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=5.75 Hz, 1 H), 4.91 (t, J=4.64 Hz, 1 H), 5.29 (d, J=4.42 Hz, 1 H), 5.36 - 5.44 (m, 1 H), 5.46 - 5.53 (m, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 7.26 (t, J=7.52 Hz, 2 H), 7.70 (qd, J=5.68, 5.53 Hz, 1 H).	597.2 M+Na ⁺

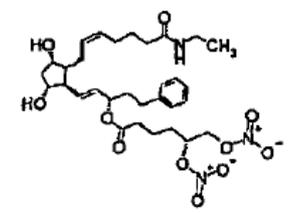
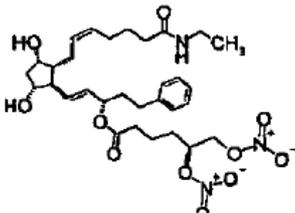
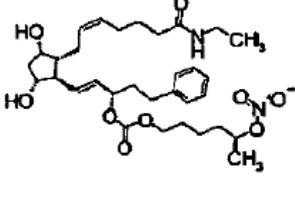
Num. ejemplo	Estructura	Nombre químico	¹ H NMR	MS
F-3		(1R, 3S, 4R, 5R)-4-[[[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-5-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentano-1,3-diil bis[6-(nitrooxi)hexanoato]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.71 (br. s., 1 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 7.17 (d, J=7.33 Hz, 3 H), 5.44 - 5.61 (m, 2 H), 5.25 - 5.38 (m, 2 H), 4.95 - 5.22 (m, 1 H), 4.84 - 4.90 (m, 1 H), 4.76 - 4.83 (m, 1 H), 4.43 - 4.55 (m, 5 H), 3.86 - 4.03 (m, 1 H), 2.97 - 3.10 (m, 2 H), 2.57 - 2.64 (m, 2 H), 2.54 - 2.57 (m, 1 H), 2.41 - 2.48 (m, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 5 H), 1.84 - 2.10 (m, 6 H), 1.43 - 1.72 (m, 12 H), 1.25 - 1.41 (m, 4 H), 0.99 (t, J=7.33 Hz, 3 H).	757.2 M+Na ⁺
F-4		(1S,2E)-3-[[[(1S, 2R, 3S, 5R)-2-[[[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-hidroxi-5-[[6-(nitrooxi(hexanoil)oxi)ciclopentil]-1-(2-fenilpentil)prop-2-en-1-il 6-(nitrooxi)hexanoato	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (br. s., 1 H), 7.27 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 7.11 - 7.22 (m, 3 H), 5.35 - 5.46 (m, 1 H), 5.48 - 5.57 (m, 2 H), 5.21 - 5.34 (m, 1 H), 5.09 - 5.18 (m, 1 H), 4.74 - 4.85 (m, 1 H), 4.68 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 4.48 (dt, J=12.95, 6.54 Hz, 5 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 2.97 - 3.09 (m, 2 H), 2.63 - 2.74 (m, 1 H), 2.55 - 2.70 (m, 2 H), 2.19 - 2.37 (m, 6 H), 1.82 - 2.03 (m, 6 H), 1.57 - 1.71 (m, 4 H), 1.41 - 1.57 (m, 8 H), 1.25 - 1.41 (m, 4 H), 0.98 (t, J=7.20 Hz, 3 H).	757.2 M+Na ⁺
G-1		(2R, 3R)-3-[[[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[[[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(nitrooxi)butilcarbomato	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.98 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.35 - 1.57 (m, 4 H), 1.58 - 1.74 (m, 6 H), 1.90 - 2.03 (m, 5 H), 2.03 - 2.17 (m, 1 H), 2.34 (ddd, J=14.65, 9.09, 5.31 Hz, 1 H), 2.42 - 2.49 (m, 1 H), 2.52 - 2.63 (m, 2 H), 2.96 - 3.09 (m, 2 H), 3.85 - 3.98 (m, 2 H), 3.99 - 4.14 (m, 2 H), 4.44 - 4.57 (m, 2 H), 4.62 - 4.74 (m, 2 H), 4.78 (d, J=4.55 Hz, 1 H), 5.29 (dt, J=10.67, 7.17 Hz, 1 H), 5.37 - 5.55 (m, 3 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.70 (t, J=5.05 Hz, 1 H).	599.2 M+Na ⁺

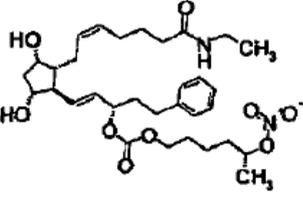
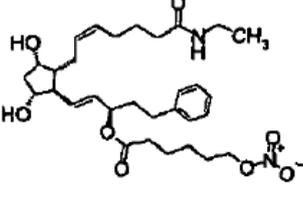
Num. ejemplo	Estructura	Nombre químico	¹ H NMR	MS
G-2		(1S, 2E)-3-(((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il] 4-(nitrooxi)butilcarbionato	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.98 (t, J=7.33 Hz, 3 H), 1.27 - 1.39 (m, 1 H), 1.39 - 1.55 (m, 3 H), 1.60 - 1.83 (m, 4 H), 1.80 - 2.03 (m, 7 H), 2.04 - 2.26 (m, 3 H), 2.60 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 2.97 - 3.10 (m, 2 H), 3.60 - 3.74 (m, 2 H), 3.91 (br. s., 1 H), 4.02 - 4.16 (m, 2 H), 4.35 - 4.48 (m, 1 H), 4.54 (t, J=6.19 Hz, 1 H), 4.57 - 4.69 (m, 1 H), 4.97 (q, J=6.74 Hz, 1 H), 5.20 - 5.33 (m, 1 H), 5.37 - 5.63 (m, 3 H), 7.12 - 7.22 (m, 3 H), 7.23 - 7.35 (m, 2 H), 7.53 - 7.77 (m, 1 H).	599.2 M+Na
H-1		(1R, 2R, 3R, 4S)-3-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(nitrooxi)butanoato]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.71 (bs., 1 H), 7.26 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 7.10 - 7.19 (m, 3 H), 5.37 - 5.51 (m, 3 H), 5.21 - 5.35 (m, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 2 H), 4.63 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 4.51 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 3.86 - 3.99 (m, 2 H), 2.96 - 3.10 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 3 H), 2.26 - 2.41 (m, 3 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 1.81 - 2.05 (m, 7 H), 1.59 - 1.74 (m, 2 H), 1.34 - 1.54 (m, 4 H), 0.98 (t, J=7.20 Hz, 3H).	569.2 M+Na ⁺
J-1		(1R, 2R, 3R, 4S)-3-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-4-hidroxi-2-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentil 4-(nitrooxi)butilbutanoato]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 7.17 (d, J=7.83 Hz, 3 H), 5.76 (s, 2 H), 5.36 - 5.52 (m, 3 H), 5.31 (s, 1 H), 4.75 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.62 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 4.48 - 4.58 (m, 4 H), 3.93 (d, J=18.44 Hz, 2 H), 2.96 - 3.09 (m, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 2.56 (d, J=1.77 Hz, 3 H), 2.22 - 2.36 (m, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.56 - 1.80 (m, 10 H), 1.34 - 1.53 (m, 4 H), 0.98 (t, J=7.20 Hz, 3H).	655.2 M+Na ⁺

Num. ejemplo	Estructura	Nombre químico	¹ H NMR	MS
J-2		(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(nitrooxi)butilbutanoato	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.98 (t, J=7.30 Hz, 3H), 1.21 - 1.32 (m, 2H), 1.42 (dd, J=15.48, 3.98 Hz, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 4H), 1.56 - 1.70 (m, J=7.35, 7.35, 7.19, 6.86 Hz, 4H), 1.85 - 2.05 (m, 5H), 2.05 2.17 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.30 Hz, 2H), 2.33 (ddd, J=14.82, 9.29, 5.53 Hz, 1H), 2.46 (ddd, J=11.83, 8.07, 7.96 Hz, 1H), 2.54 - 2.65 (m, 2H), 2.95 - 3.08 (m, 2H), 3.84 - 4.00 (m, 2H), 4.46 (t, J=6.63 Hz, 2H), 4.61 (d, J=3.98 Hz, 1H), 4.77 (ddd, J=12.27, 4.53, 4.42 Hz, 2H), 5.21 - 5.35 (m, 1H), 5.36 - 5.55 (m, 3H), 7.16 (d, J=7.52 Hz, 3H), 7.25 (t, J=7.74 Hz, 2H), 7.70 (t, J=4.64 Hz, 1H).	656.2 M+Na ⁺
K-1		(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(nitrooxi)butilcarbonato	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.27 - 1.56 (m, 4 H), 1.59 - 1.80 (m, 4 H), 1.80 - 2.04 (m, 7 H), 2.04 - 2.28 (m, 3 H), 2.60 (t, J=7.83 Hz, 2 H), 2.96 - 3.09 (m, 2 H), 3.66 (t, J=6.32 Hz, 2 H), 3.92 (br. s., 1 H), 4.09 (t, J=5.81 Hz, 2 H), 4.38 (br. s., 1 H), 4.54 (t, J=6.06 Hz, 1 H), 4.60 (br. s., 1 H), 4.96 (q, J=6.65 Hz, 1 H), 5.26 - 5.38 (m, 1 H), 5.39 - 5.59 (m, 3 H), 7.12 - 7.23 (m, 3 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.70 (br. s., 1 H).	599.29 M+Na
M-1		(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxiciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S)-5-(nitrooxi)hexanoato	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68 (1H, t); 7.25 (2H, m); 7.17 (3H, m); 5.48 (3H, m); 5.35-5.05 (3H, m); 4.57 (1H, d); 4.39 (1H, d); 3.90 (1H, m); 3.67 (1H, m); 3.03 (2H, m); 2.59 (2H, t); 2.33 (2H, t); 2.15 (4H, m); 1.96 (7H, m); 1.70-1.40 (7H, m); 1.30 (3H, d); 1.00 (3H, t).	

M-2		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxi ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S)-5-(nitrooxi)hexanoato</p>	<p>(300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.68 (1H, t); 7.25 (2H, m); 7.17 (3H, m); 5.48 (3H, m); 5.35-5.05 (3H, m); 4.57 (1H, d); 4.39 (1H, d); 3.90 (1H, m); 3.67 (1H, m); 3.03 (2H, m); 2.59 (2H, t); 2.33 (2H, t); 2.15 (4H, m); 1.96 (7H, m); 1.70-1.40 (7H, m); 1.30 (3H, d); 1.00 (3H, t).</p>	
N-1		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxi ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (1S,2S)-2-[[nitrooxi)metil]ciclopropanocarboxilato</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.70 (br. s., 1 H), 7.27 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H), 7.13 - 7.22 (m, 3 H), 5.37 - 5.52 (m, 3 H), 5.21 - 5.34 (m, 1 H), 5.14 (d, $J=5.81$ Hz, 1 H), 4.47 - 4.58 (m, 2 H), 4.31 - 4.45 (m, 2 H), 3.85 - 3.95 (m, 1 H), 3.63 - 3.74 (m, 1 H), 2.96 - 3.09 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 2 H), 2.04 - 2.24 (m, 3 H), 1.80 - 1.97 (m, 6 H), 1.56 - 1.72 (m, 3 H), 1.38 - 1.53 (m, 3 H), 1.24 - 1.37 (m, 1 H), 1.04 - 1.14 (m, 2 H), 0.92 - 1.02 (m, 3 H).</p>	581.2 M+Na
O-1		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxi ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 5-(nitrooxi)pentanoato</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (t, $J=5.05$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.12 - 7.21 (m, 3 H), 5.35 - 5.55 (m, 3 H), 5.11 - 5.31 (m, 2 H), 4.47 - 4.61 (m, 3 H), 4.40 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H), 3.86 - 3.95 (m, 1 H), 3.62 - 3.76 (m, 1 H), 2.95 - 3.11 (m, 2 H), 2.53 - 2.63 (m, 2 H), 2.35 (t, $J=7.20$ Hz, 2 H), 2.03 - 2.27 (m, 3 H), 1.81 - 2.01 (m, 7 H), 1.55 - 1.72 (m, 4 H), 1.38 - 1.52 (m, 3 H), 1.26 - 1.35 (m, 1 H), 0.97 (t, $J=7.20$ Hz, 3 H).</p>	

<p>P-1</p>		<p>(1R, 3S, 4R, 5R)-4-[(Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-5-[(1E, 3S)-3-[[4-(nitrooxi)butoxi]c arbonil]oxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentano 1,3-diil bis [4-(nitrooxi)butil]bis carbonato]</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 0.98 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.41 - 1.55 (m, 2 H), 1.59 - 1.78 (m, 13 H), 1.80 - 2.15 (m, 9 H), 2.43 - 2.50 (m, 1 H), 2.54 - 2.65 (m, 3 H), 2.96 - 3.10 (m, 2 H), 3.99 - 4.18 (m, 6 H), 4.33 - 4.33 (m, 0 H), 4.45 - 4.62 (m, 6 H), 4.81 (ddd, J=8.91, 7.26, 3.79 Hz, 1 H), 4.87 (t, J=4.67 Hz, 1 H), 4.93 - 5.04 (m, 1 H), 5.25 - 5.41 (m, 2 H), 5.59 - 5.72 (m, 2 H), 7.13 - 7.23 (m, 3 H), 7.23 - 7.34 (m, 2 H), 7.69 (t, J=5.18 Hz, 1 H).</p>	
<p>P-2</p>		<p>(1S,2E)-3-[(1R, 2R, 3S, 5R)-2-[(Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3-hidroxi-5-[[4-(nitrooxi)butoxi]c arbonil]oxi) ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il 4-(nitrooxi)butil carbonato</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.38 - 1.58 (m, 4 H), 1.58 - 1.77 (m, 8 H), 1.79 - 2.03 (m, 7 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 2.34 (ddd, J=14.78, 9.09, 5.43 Hz, 1 H), 2.44 - 2.48 (m, 1 H), 2.52 - 2.63 (m, 2 H), 2.96 - 3.07 (m, 2 H), 3.95 (d, J=4.04 Hz, 1 H), 3.98 - 4.15 (m, 4 H), 4.51 (ddd, J=12.88, 6.32, 6.06 Hz, 4 H), 4.64 - 4.76 (m, 2 H), 4.96 (q, J=6.48 Hz, 1 H), 5.28 (dt, J=10.93, 7.17 Hz, 1 H), 5.34 - 5.46 (m, 1 H), 5.48 - 5.69 (m, 2 H), 7.11 - 7.21 (m, 3 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.69 (t, J=5.31 Hz, 1 H).</p>	<p>760.2 M+Na</p>
<p>P-3</p>		<p>(1R, 3S, 4R, 5R)-4-[(Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-5-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-1-il]ciclopentano 1,3-diil bis [4-(nitrooxi)butil]bis carbonato</p>	<p>(400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 0.97 (t, J=7.20 Hz, 3 H), 1.41 - 1.51 (m, 2 H), 1.58 - 1.76 (m, 11 H), 1.76 - 2.12 (m, 7 H), 2.38 - 2.48 (m, 1 H), 2.52 - 2.65 (m, 3 H), 2.96 - 3.08 (m, 2 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 4.00 - 4.15 (m, 4 H), 4.52 (dt, J=17.62, 6.09 Hz, 4 H), 4.73 - 4.83 (m, 2 H), 4.86 (t, J=4.93 Hz, 1 H), 5.25 - 5.39 (m, 2 H), 5.43 - 5.63 (m, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).</p>	<p>760.2 M+Na</p>

Q-1		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-(((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxi ciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5R) 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato</p>	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.40 - 1.65 (m, 3 H), 1.60 - 1.80 (m, 4 H), 1.80 - 2.00 (m, 7 H), 2.05 - 2.25 (3 H), 2.34 - 2.38 (m, 2 H), 2.57 - 2.62 (m, 2 H), 3.01 - 3.05 (m, 2 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.40 (d, 1 OH), 4.57 (d, 1 OH), 4.67 - 4.96 (m, 2 H), 5.17 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.41 - 5.50 (m, 4 H), 7.16 - 7.19 (m, 3 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).</p>	636.2 M+1
Q-2		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-(((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxi ciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S) 5,6-bis(nitrooxi)hexanoato</p>	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3 H), 1.35 (m, 1 H), 1.40 - 1.65 (m, 3 H), 1.60 - 1.80 (m, 4 H), 1.80 - 2.00 (m, 7 H), 2.05 - 2.25 (3 H), 2.34 - 2.38 (m, 2 H), 2.57 - 2.62 (m, 2 H), 3.01 - 3.05 (m, 2 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 3.91 (m, 1 H), 4.40 (d, 1 OH), 4.57 (d, 1 OH), 4.67 - 4.96 (m, 2 H), 5.17 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.41 - 5.50 (m, 4 H), 7.16 - 7.19 (m, 3 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).</p>	636.2 M+1
R-1		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-(((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il)-3,5-dihidroxi ciclopentil)-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5S) 5-(nitrooxi)hexil carbonato</p>	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3 H), 1.30 (d, 3 H), 1.30 - 1.70 (m, 10 H), 1.80 - 2.00 (m, 7 H), 2.05 - 2.25 (3 H), 2.60 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 4.40 (d, 1 OH), 4.60 (d, 1 OH), 4.96 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.37 - 5.62 (m, 3 H), 7.16 - 7.19 (m, 3 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).</p>	605 M+1

R-2		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxi ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5R) 5-bis(nitrooxi)hexil carbonato</p>	<p>(300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.97 (t, 3 H), 1.30 (d, 3 H), 1.30 - 1.70 (m, 10 H), 1.80 - 2.00 (m, 7 H), 2.05 - 2.25 (3 H), 2.60 (m, 2 H), 3.02 (m, 2 H), 3.68 (m, 1 H), 3.90 (m, 1 H), 4.05 (m, 2 H), 4.40 (d, 1 OH), 4.60 (d, 1 OH), 4.96 (m, 1 H), 5.12 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.37 - 5.62 (m, 3 H), 7.16 - 7.19 (m, 3 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.69 (s, 1 H).</p>	605 M+1
S-1		<p>(1S, 2E)-3-((1R,2R,3S,5R)-2-((2Z)-7-(etilamino)-7-oxohept-2-en-1-il]-3,5-dihidroxi ciclopentil]-1-(2-feniletil)prop-2-en-1-il (5R) 6-(nitrooxi)hexa noato</p>	<p>(300 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.30 (ddd, J=1.0, 7.3, 13.0 Hz, 2H), 3.97 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 4.46 (t, J=6.6 Hz, 2H), 5.28 (dd, J=6.6, 13.2 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H).</p>	597.30 M+Na

Eficacia de los ejemplos seleccionados. Presión intraocular medida por pneumatonometría

5 La presión intraocular se midió por pneumatonometria en perros normotensos oculares (Beagle) y primates no humanos hipertensos oculares (por ejemplo, aunque con una dosificación diferente aquí, ver primates hipertensos descritos por Toris, C. B.; Zhan, G.-L.; Feilmeier, M. R.; Camras, C. B.; McLaughlin, M. A. J. Ocular Pharm. Ther. 2006, 22, 86-92). Como se describió, solamente un ojo es hipertenso en este modelo primate. Los estudios se realizaron en animales conscientes (n=8/estudio) entrenados para aceptar la pneumatonometria. El compuestos de prueba y controles se formularon en un vehículo tampón de citrato 10mM a pH 5.5 con 0.5% Tween 80 y 0.02% cloruro de benzalconio, y se administraron de noche. Todos los compuestos de pruebas se formularon a una dosis equimolar a 0.03% Bimatoprost. La presión intraocular se midió a -12 (línea de base), 12 y 18 horas post tratamiento. El hidrocloreuro de tetracaína (0.5%) se usó para anestesiarse la cornea cuando se tomaron las mediciones de presión intraocular.

15 En el modelo primate, el ojo hipertenso recibió gotas de volumen 2x25µl de los compuestos de prueba. Después de un período de lavado de una semana, el ojo hipertenso ocular se dosificó después con Bimatoprost (gotas de volumen 2x25µl) como un control. El ojo contralateral, normotensivo no se trató en el estudio. En el modelo de perro normotensivo, los compuestos de prueba se administraron en forma tópica en un ojo en una gota de volumen 50µl. El ojo contralateral recibió una gota de volumen 50µl del vehículo blanco o Bimatoprost (en el caso del estudio cabeza-a-cabeza solamente) para servir como un control. La prueba t de Student apareada se usó para comparar el tratamiento con compuestos de prueba contra el vehículo o Bimatoprost control para las diferencias significativas.

25 Las Tablas 2 y 3 describen los cambios de presión intraocular (IOP) que se observaron después de la aplicación tópica de las nuevas NO-prostamidas en primates no humanos hipertensos oculares y perros normotensos. ΔEmáx representa la máxima eficacia comparado con los valores de la línea de base (Bi). ΔΔEmáx refleja la diferencia en IOP del ojo tratado con el compuesto sobre lo observado para el ojo tratado con el vehículo en el punto de tiempo en donde se observó la máxima reducción de IOP para el compuesto. El por ciento de cambio del vehículo control fue el porcentaje de cambio en la reducción de la IOP conferida por el compuesto sobre aquella para el vehículo (fijada en 100%). Tmáx representa en punto de tiempo en el cual se observó una máxima reducción de la IOP del compuesto.

30

Tabla 2: Sumario de IOP en primate – Ejemplo B-1 y Bimatoprost

Compuesto	Conc. (%)	BL (mmHg)	$\Delta E_{m\acute{a}x}$ (mm Hg)	% cambio de la línea de base (%)	T _{máx} (h)
Bimatoprost	0.03	32	-4.8*	-13	18
Ejemplo B-1	0.04	32	-7.7**	-24**	18

*p<0.05 vs. línea de base, **p<0.01 vs. línea de base

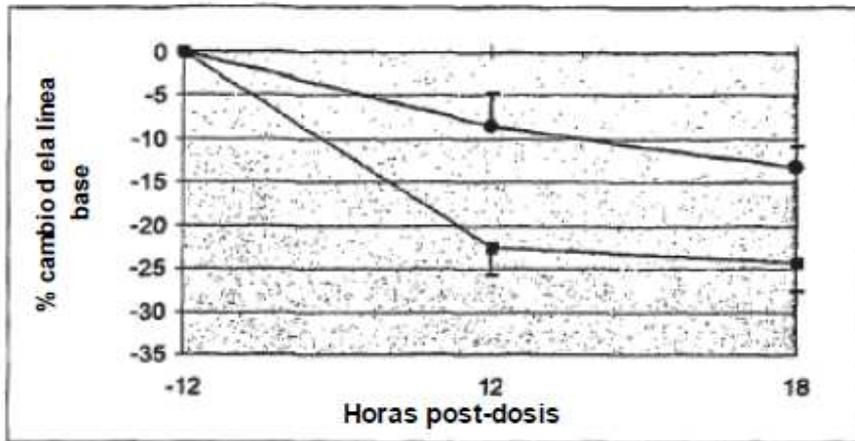
Tabla 3: Sumario de IOP en Perros – compuestos de prueba NO Prostanida y Bimatoprost

Compuesto	Conc. (%)	BL (mmHg)	$\Delta\Delta E_{m\acute{a}x}$ (mm H/g)	% Cambio del vehículo control (%)	T _{máx} (h)
bimatoprost	0.03	20.2	-4.0**	-16**	12
Ejemplo B-1	0.04	21.1	-5.8**	-28**	18
		22.1	-7.4**	-34**	18
Ejemplo F-1	0.04	19	-4.9**	-25**	12
Ejemplo A-1	0.04	18	-3.6**	-20**	12
Ejemplo C-1	0.04	21	-3.6**	18**	12
Ejemplo G-1	0.04	19	-3.8**	20**	18

**p<0.01 vs. vehículo control

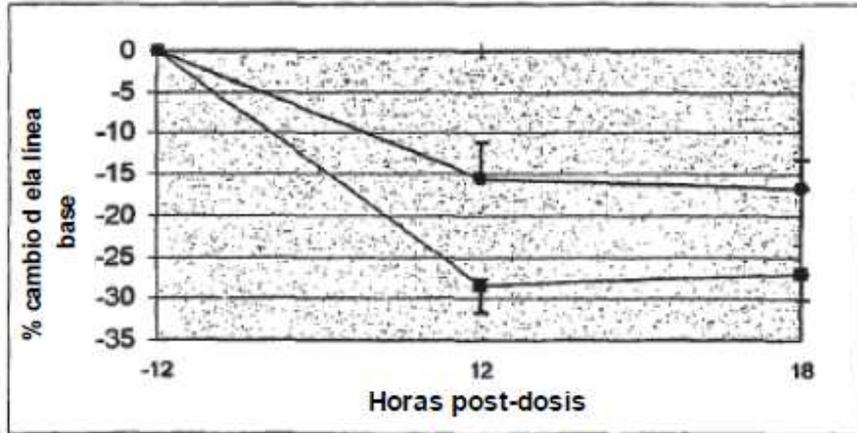
5

Figura 1: Dosificación típica del Ejemplo B-1 y Bimatoprost en primate hipertenso ocular



10 **Figura 1:** Respuesta IOP en primates hipertensos oculares para B-1 (cuadrados) y Bimatoprost (círculos), expresada como por ciento de cambio de la línea de base.

Figura 2: Dosificación típica del Ejemplo B-1 y Bimatoprost en perro normotenso

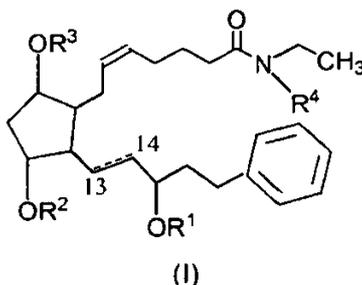


5 **Figura 2:** Respuesta IOP en perros normotensivos ocular para B-1 (cuadrados) y Bimatoprost (círculos), expresada como por ciento de cambio de la línea de base.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



5

en donde:

el símbolo — representa un enlace simple o doble en la configuración cis o trans;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, siempre que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no puedan todos ser H;

10

cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;

15

en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;

20

cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y

25

cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

25

R^1 y R^2 son ambos H; y

el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un enlace doble.

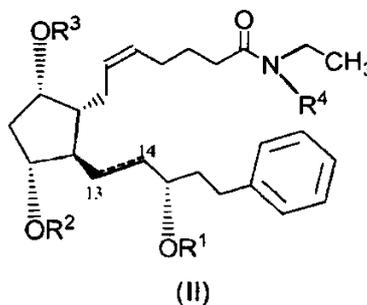
3. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:

30

R^1 , R^2 y R^3 son H; y

el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un enlace doble.

4. Un compuesto de la Fórmula (II):



35

en donde:

el símbolo — representa un enlace simple o doble en la configuración cis o trans;

40

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6-\text{ONO}_2$, siempre que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no puedan todos ser H;

cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;

en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;

cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y

cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

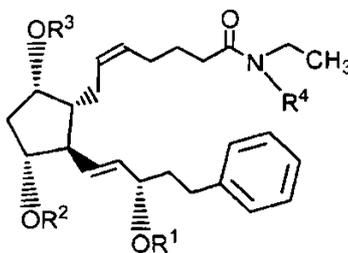
o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de la Fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 4 en donde:

R^1 y R^2 son ambos H; y

el enlace entre los átomos de carbono en las posiciones 13 y 14 es un enlace doble.

6. Un compuesto de la Fórmula (III):



(III)

en donde:

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 no puedan todos ser H;

cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;

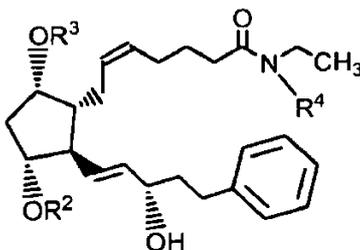
en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;

cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y

cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de la Fórmula (IV):



(IV)

en donde:

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^2 , R^3 y R^4 no puedan todos ser H;

cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;

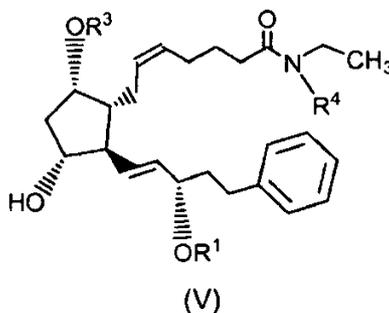
en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;

cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6;

cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de la Fórmula (V):



en donde:

R^1 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^1 , R^3 y R^4 no puedan todos ser H;

cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;

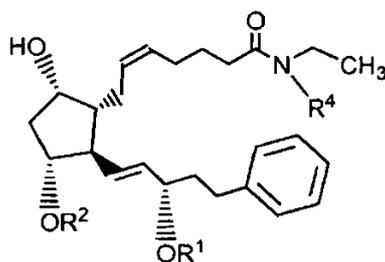
en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;

cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6;

cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de la Fórmula (VI):



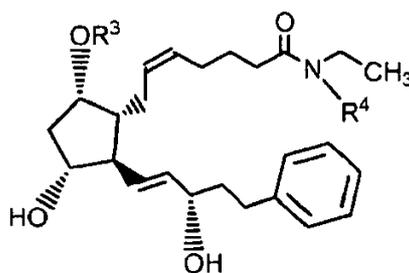
(VI)

en donde:

5 R^1 , R^2 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-$
 10 $[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-$
 15 $[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^1 , R^2 y R^4 no puedan todos ser H;
 cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9}
 alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10}
 miembros;
 en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10}
 cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con
 uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;
 cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y
 cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de la Fórmula (VII)



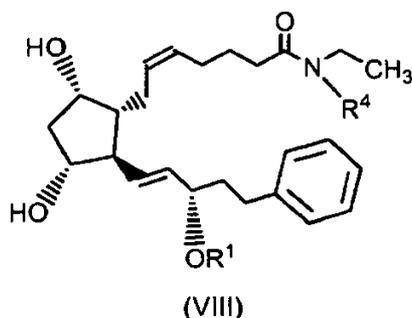
(VII)

en donde:

25 R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-$
 30 $[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-$
 35 $[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^3 y R^4 no puedan ambos ser H;
 cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9}
 alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10}
 miembros;
 en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10}
 cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con
 uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;
 cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y
 cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de la Fórmula (VIII)



5

en donde:

10 R^1 y R^4 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^1 y R^4 no puedan ambos ser H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;

15

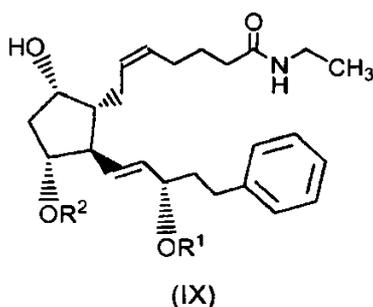
en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;

20

cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la Fórmula (IX)



25

en donde:

30 R^1 y R^2 son cada uno independientemente H, $-C(O)R^5-ONO_2$, $-C(O)OR^5-ONO_2$, $-C(O)R^5R^6-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-ONO_2$, $-C(O)R^5-[OC(O)R^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)CR^6]_n-ONO_2$, $-C(O)R^5-[(O)R^6]_n-ONO_2$, $-[C(O)R^5]_m-[C(O)OR^6]_n-ONO_2$, siempre que R^1 y R^2 no puedan ambos ser H; cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;

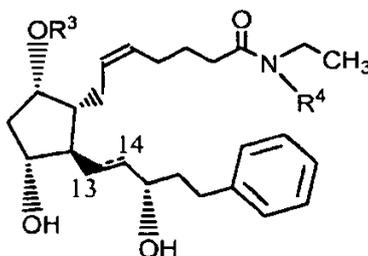
35

en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alquenilo, C_{2-9} alquinilo, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;

cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la Fórmula (X)



(X)

5

en donde:

el símbolo — representa un enlace simple o doble en la configuración cis o trans;
 R^3 y R^4 son cada uno independientemente H, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5\text{R}^6-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5]_m-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-[\text{OC}(\text{O})\text{R}^6]_n-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-[(\text{O})\text{CR}^6]_n-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5-[(\text{O})\text{R}^6]_n-\text{ONO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5]_m-[\text{C}(\text{O})\text{OR}^6]_n-\text{ONO}_2$, siempre que R^4 no puedan ambos ser H;
 cada R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente seleccionado de C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y heterocíclico de C_{4-10} miembros;
 en donde cada uno de dicho C_{1-9} alquilo, C_{2-9} alqueno, C_{2-9} alquino, C_{1-9} alcoxi, C_{2-9} alcoxialquilo, C_{3-10} cicloalquilo, C_{3-10} cicloalcoxi y porciones heterocíclicas de C_{4-10} miembros son opcionalmente sustituidos con uno o más de halo, ciano, nitro, azido, N, O, S, NO_2 o ONO_2 ;
 cada m es independientemente seleccionada de 1 a 6; y
 cada n es independientemente seleccionada de 1 a 6;

10

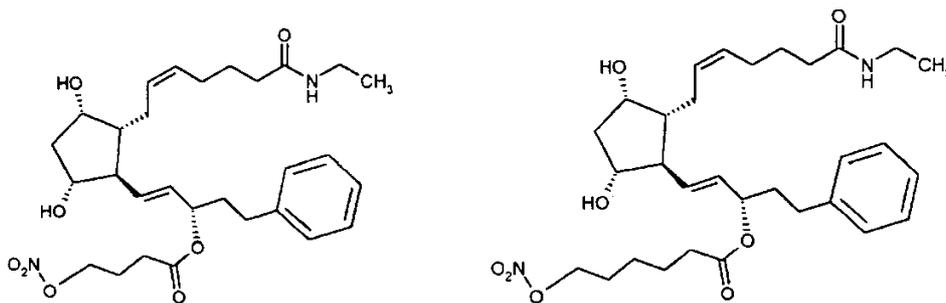
15

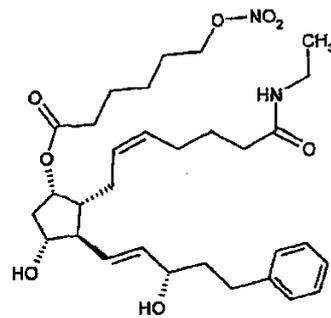
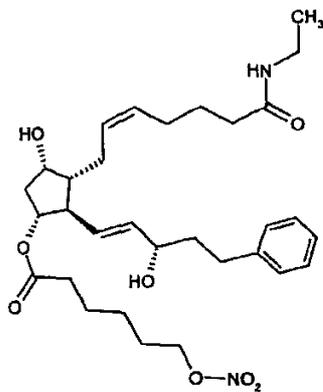
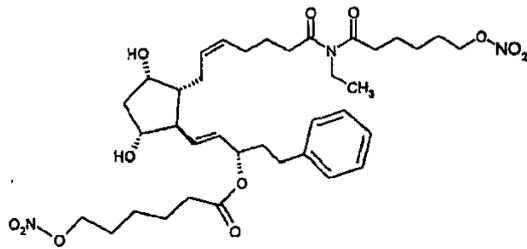
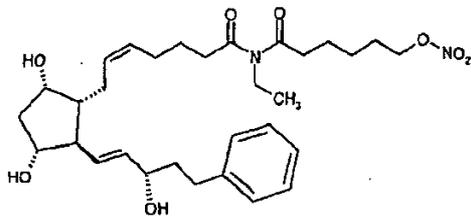
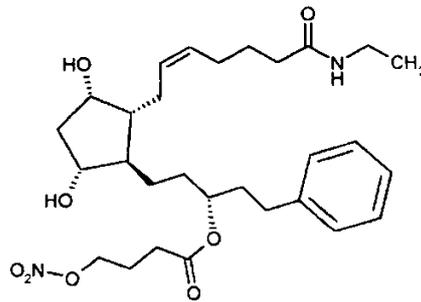
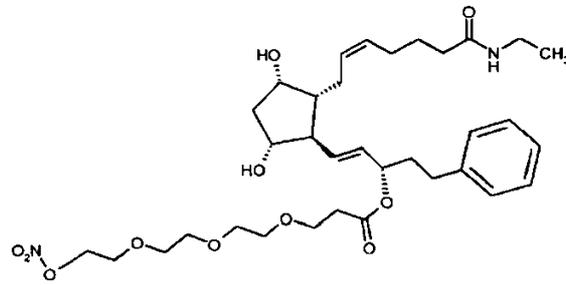
20

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.

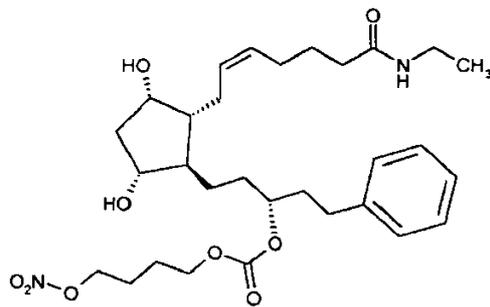
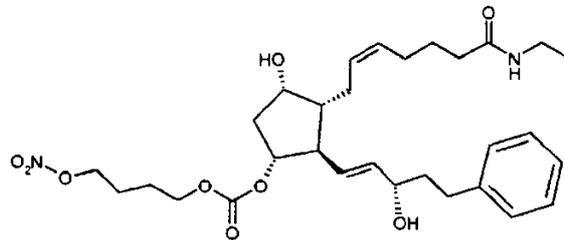
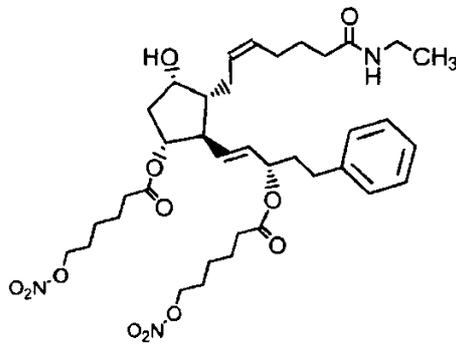
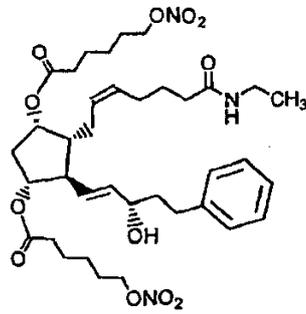
14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

25

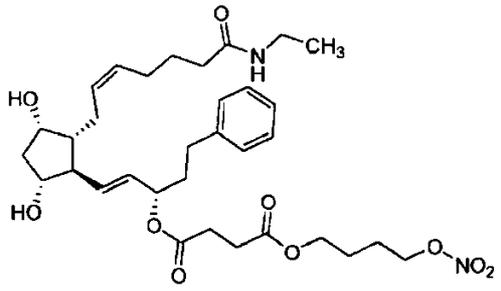
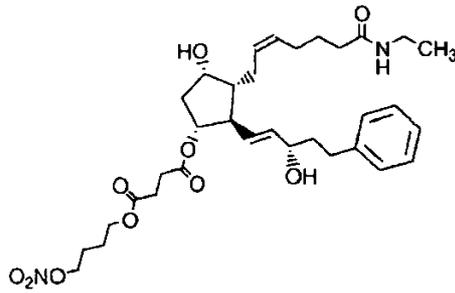
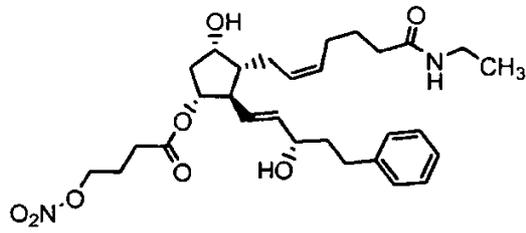




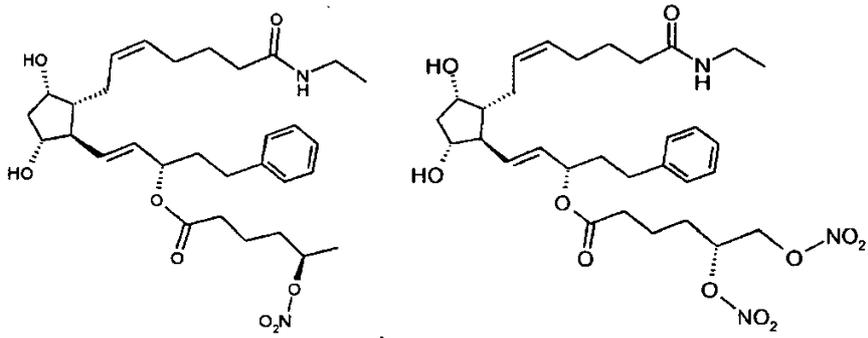
5

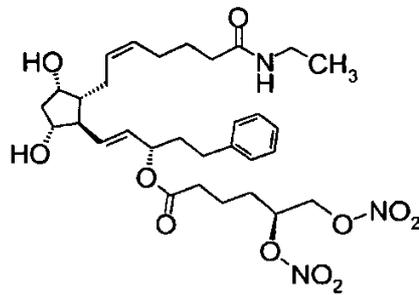
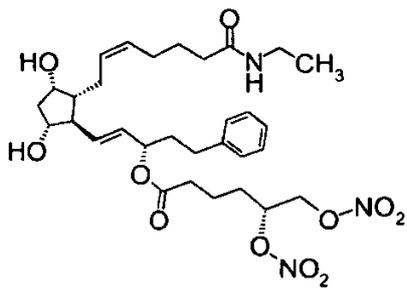
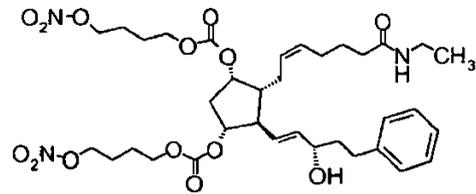
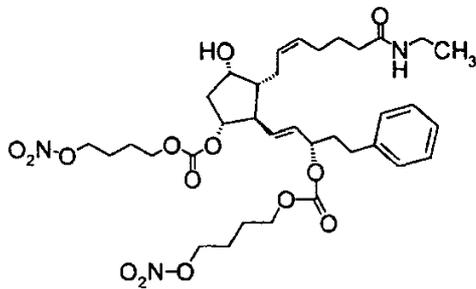
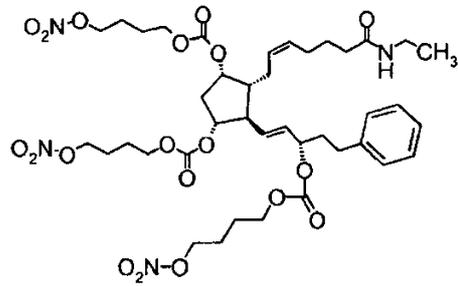
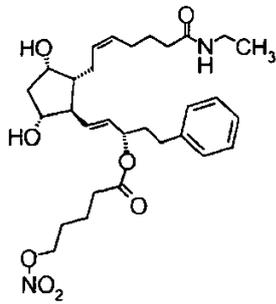
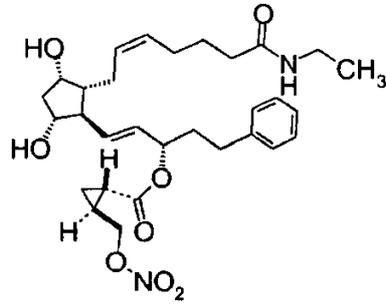
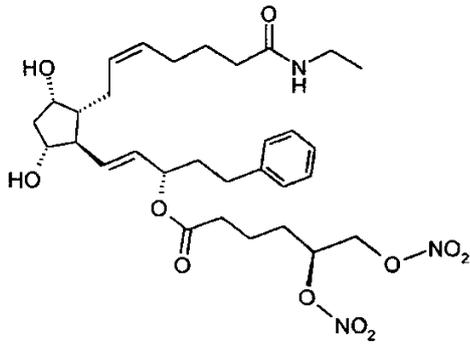


5

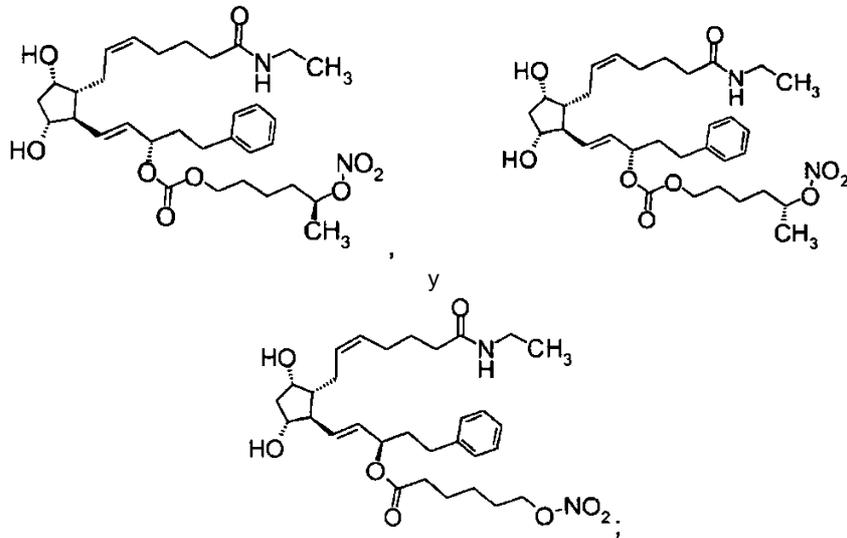


5





5



- 5 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) a (X) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para usar como un medicamento.
- 10 16. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para tratar el glaucoma y la hipertensión ocular.
- 15 17. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) a (X) y/o una sal o estereoisómero de este como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17 para usar en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.
- 20 19. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I) a (X) y/o una sal o estereoisómero de este como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y:
- 25 (i) un beta-bloqueador; o
 (ii) un inhibidor de anhidrasa carbónica; o
 (iii) un agonista adrenérgico;
 o un derivado nitrooxi de (i), (ii) o (iii).
- 30