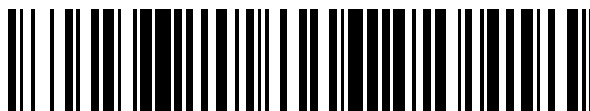


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 315**

51 Int. Cl.:

C07C 275/20 (2006.01)
C07C 275/16 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)
C07C 233/49 (2006.01)
C07D 303/38 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2010 PCT/EP2010/000140**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010 WO10081683**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2010 E 10700706 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2376432**

54 Título: **Nuevos derivados eicosanoides**

30 Prioridad:

13.01.2009 EP 09000372

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2017

73 Titular/es:

**MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE
MEDIZIN (MDC) (50.0%)
Robert-Rössle-Strasse 10
13125 Berlin, DE y
BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF
TEXAS SYSTEM (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SCHUNCK, WOLF-HAGEN;
WALLUKAT, GERD;
FISCHER, ROBERT;
SCHMIDT, COSIMA;
MÜLLER, DOMINIK, N.;
PULI, NARENDER y
FALCK, JOHN, R.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 633 315 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

Nuevos derivados eicosanoides.

La presente invención se refiere a compuestos que son análogos de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA). La presente invención se refiere además a composiciones que contienen uno o más de estos compuestos y al uso de estos compuestos o composiciones para el tratamiento o la prevención de afecciones y enfermedades asociadas con inflamación, proliferación, hipertensión, coagulación, función inmune, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas.

Antecedentes

Los ácidos grasos son una de las clases más ampliamente estudiadas de compuestos debido a su importante función en los sistemas biológicos (Ferrante, A., Hii, C. S. T., Huang, Z. H., Rathjen, D. A. In *The Neutrophils: New Outlook for the Old Cells*. (Ed. Gabrilovich, D.) Imperial College Press (1999) 4: 79-150; Sinclair, A. y Gibson, R. (eds) 1992, *Invited papers from the Third International Congress. American Oil Chemists' Society, Champaign, Illinois 1-482*). Existen cientos de ácidos grasos distintos por naturaleza y entre ellos, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) naturales contienen entre 16 y 22 átomos de carbono con dos o más dobles enlaces interrumpidos por metileno.

Los PUFA pueden dividirse en cuatro familias, en base a los ácidos grasos originales que derivan de: ácido linoleico (18: 2 n-6), ácido α -linolénico (18: 3 n-3), ácido oleico (18: 1 n-9) y ácido palmitoleico (16: 1 n-7). Los PUFA n-6 y n-3 no pueden ser sintetizados por mamíferos y se conocen como ácidos grasos esenciales (EFA). Son adquiridos por los cuerpos de los mamíferos indirectamente a través de la desaturación o el estiramiento de los ácidos linoleico y α -linolénico, que deben ser suministrados en la dieta.

Los EFA poseen una diversidad de actividades biológicas y los PUFA n-3 son necesarios para la salud humana normal (Spector, A. A. (1999) *Lipids* 34, 1-3). Por ejemplo, los PUFA n-3 de la dieta tienen efectos en diversos procesos fisiológicos que impactan en la salud normal y en las enfermedades crónicas (para una revisión, véase, por ejemplo, Jump, D. B. (2002) *J. Biol. Chem.* 277, 8755-8758), como la regulación de los niveles de lípidos en el plasma (Rambjor, G. S., Walen, A. I., Windsor, S. L. y Harris, W. S. (1996) *Lipid* 31, 45-49; Harris, W. S. (1997) *Am. J. Clin. Nutr.* 65, 1645-1654; Harris, W. S., Hustvedt, B-E., Hagen, E., Green, M. H., Lu, G. y Drevon, C. A. (1997) *J. Lipid Res.* 38, 503-515; Mori, T. A., Burke, V., Puddey, I. B., Watts, G. F., O'Neal, D. N., Best, J. D. y Beilen, L. J. (2000) *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 1085-1094), de la función cardiovascular (Nordoy, A. (1999) *Lipids* 34, 19-22; Sellmayer, A., Hrboticky, N. y Weber, P. C. (1999) *Lipids* 34, 13-18; Leaf, A. (2001) *J. Nutr. Health Aging* 5, 173-178) y la función inmune (Hwang, D. (2000) *Annu. Rev. Nutr.* 20, 431-456), la acción de la insulina (Storlien, L., Hulbert, A. J. y Else, P. L. (1998) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1, 559-563; Storlien, L. H., Kriketos, A. D., Calvert, G. D., Baur, L. A. y Jenkins, A. B. (1997) *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids* 57, 379-385), y el desarrollo neuronal y la función visual (Salem, N., Jr., Litman, B., Kim, H-Y. y Gawrisch, K. (2001) *Lipids* 36, 945-959). La ingesta de PUFA n-3 conduce a su distribución hasta prácticamente cada célula del cuerpo con efectos sobre la composición y la función de las membranas, la síntesis de eicosanoides y la señalización, además de la regulación de la expresión de genes (Salem, N., Jr., Litman, B., Kim, H-Y. y Gawrisch, K. (2001) *Lipids* 36, 945-959; Jump, D. B. y Clarke, S. D. (1999) *Annu. Rev. Nutr.* 19, 63-90; Duplus, E., Glorian, M. y Forest, C. (2000) 275, 30749-30752; Dubois, R. N., Abramson, S. B., Crofford, L., Gupta, R. A., Simon, L. S., Van De Putte, L. B. A. y Lipsky, P. E. (1998) *FASEB J.* 12, 1063-1073).

Asimismo, se ha sugerido que los PUFA n-3 son moduladores importantes del desarrollo neoplásico porque son capaces de reducir el tamaño y la cantidad de tumores, además del lapso de tiempo para la aparición del tumor (Abel, S., Gelderblom, W. C. A., Smuts, C. M., Kruger M. (1997) *Pros. Leuko. and Essential*, 56 (1): 29-39). Se ha descubierto que la ingesta de PUFA n-3 está asociada con una reducción de la incidencia de enfermedades de las arterias coronarias, y se han propuesto varios mecanismos mediante los cuales actúan los PUFA n-3 (Krombout, D. (1992) *Nutr. Rev.* 50: 49-53; Kinsella, J. E., Lokesh, B., Stone R. A. (1990) *Am. J. Clin. Nutr.* 52: 1-28). Algunos PUFA n-3 poseen además propiedades antipaludismo (Kumaratilake, L. M., Robinson, B. S., Ferrante, A., Poulos A. (1992) *J. Am. Soc. Clin. Investigation* 89: 961-967) o antiinflamatorias (Weber, P. C. (1990) *Biochem. Soc. Trans.* 18: 1045-1049).

Asimismo, una de las funciones biológicas más importantes de los EFA consiste en suministrar precursores para la producción de metabolitos de ácido graso bioactivo que pueden modular muchas funciones (Arm, J. P. y Lee, T. H. (1993) *Clin. Sci.* 84: 501-510). Por ejemplo, el ácido araquidónico (AA; 20:4, n-6) es metabolizado por las enzimas del Citocromo P450 (CYP) a varias clases de metabolitos oxigenados con potentes actividades biológicas (Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev.* 2002;82:131-85). Los metabolitos principales incluyen ácido 20-hidroxicicosatetraenoico (20-HETE) y una serie de ácidos epoxieicosatrienoicos (EET) regio- y estereoisoméricos. Las isoformas CYP4A y CYP4F producen los EET de las isoformas 20-HETE y CYP2C y CYP2J.

Se sabe que EPA (20:5, n-3) puede servir como sustrato alternativo para isoformas CYP que metabolizan AA (Theuer J, Shagdarsuren E, Muller DN, Kaergel E, Honeck H, Park JK, Fiebeler A, Dechend R, Haller H, Luft FC,

Schunck WH. Inducible NOS inhibition, eicosapentaenoic acid supplementation, and angiotensin II-induced renal damage. *Kidney Int.* 2005;67:248-58; Schwarz D, Kisselev P, Ericksen SS, Szklarz GD, Chernogolov A, Honeck H, Schunck WH, Roots I. Arachidonic and eicosapentaenoic acid metabolism by human CYP1A1: highly stereoselective formation of 17(R),18(S)-epoxieicosatetraenoic acid. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:1445-57; Schwarz D, Kisselev P, Chernogolov A, Schunck WH, Roots I. Human CYP1A1 variants lead to differential eicosapentaenoic acid metabolite patterns. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336:779-83; Lauterbach B, Barbosa-Sicard E, Wang MH, Honeck H, Kargel E, Theuer J, Schwartzman ML, Haller H, Luft FC, Gollasch M, Schunck WH. Cytochrome P450-dependent eicosapentaenoic acid metabolites are novel BK channel activators. *Hypertension.* 2002;39:609-13; Barbosa-Sicard E, Markovic M, Honeck H, Christ B, Muller DN, Schunck WH. Eicosapentaenoic acid metabolism by cytochrome P450 enzymes of the CYP2C subfamily. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329:1275-81). Una característica remarcable del metabolismo de PUFA n-3 dependiente de CYP es la epoxidación preferida del doble enlace n-3 que distingue EPA y DHA de AA. Los metabolitos resultantes 17,18-EETeTr de EPA y 19,20-EDP de DHA – son únicos en el sentido que no tienen homólogo dentro de la serie de productos AA.

Los EET y 20-HETE cumplen funciones importantes en la regulación de diversas funciones cardiovasculares (Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev.* 2002;82:131-85). Se ha demostrado que la hipertensión inducida por Ang II está asociada a una disminución del metabolismo de AA dependiente de CYP (Kaergel E, Muller DN, Honeck H, Theuer J, Shagdarsuren E, Mullally A, Luft FC, Schunck WH. P450-dependent arachidonic acid metabolism and angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension.* 2002;40:273-9) en un modelo de rata doblemente transgénica (dTGR) de hipertensión inducida por Ang II y daño orgánico terminal (Luft FC, Mervaala E, Muller DN, Gross V, Schmidt F, Park JK, Schmitz C, Lippoldt A, Breu V, Dechend R, Dragun D, Schneider W, Ganten D, Haller H. Hypertension-induced end-organ damage : A new transgenic approach to an old problem. *Hypertension.* 1999;33:212-8). Las ratas transgénicas alojan genes de renina y angiotensinógeno, producen Ang II localmente y desarrollan hipertensión importante, infarto de miocardio y albuminuria. Los animales mueren por falla del miocardio e insuficiencia renal antes de la octava semana de vida. El modelo exhibe intensos rasgos de inflamación inducida por Ang II. Se generan especies de oxígeno reactivo, se activan los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 y los genes que alojan los sitios de unión para estos factores de transcripción.

Recientemente, se ha demostrado que la suplementación de ácido eicosapentaenoico (EPA) reduce significativamente la mortalidad de dTGR (Theuer J, Shagdarsuren E, Muller DN, Kaergel E, Honeck H, Park JK, Fiebeler A, Dechend R, Haller H, Luft FC, Schunck WH. Inducible NOS inhibition, eicosapentaenoic acid supplementation, and angiotensin II-induced renal damage. *Kidney Int.* 2005;67:248-58). Además, se ha demostrado que las dTGR desarrollan arritmias ventriculares basadas en la remodelación eléctrica inducida por Ang II (Fischer R, Dechend R, Gapelyuk A, Shagdarsuren E, Gruner K, Gruner A, Gratze P, Qadri F, Wellner M, Fiebeler A, Dietz R, Luft FC, Muller DN, Schirdewan A. Angiotensin II-induced sudden arrhythmic death and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293:H1242-1253). El tratamiento de las ratas dTGR con un activador PPAR- α indujo fuertemente la producción de EET dependiente de CYP2C23 y protegió contra la hipertensión y el daño orgánico terminal (Muller DN, Theuer J, Shagdarsuren E, Kaergel E, Honeck H, Park JK, Markovic M, Barbosa-Sicard E, Dechend R, Wellner M, Kirsch T, Fiebeler A, Rothe M, Haller H, Luft FC, Schunck WH. A peroxisome proliferator-activated receptor- α activator induces renal CYP2C23 activity and protects from angiotensin II-induced renal injury. *Am J Pathol.* 2004;164:521-32). La alimentación a largo plazo de dTGR (de 4 a 7 semanas de vida) con una mezcla de ésteres de EPA- y DHA-etílico puros (Omacor de Solvay Arzneimittel, Hannover, Alemania) mejoró la remodelación eléctrica del corazón en este modelo de hipertensión inducida por angiotensina II. En particular, EPA y DHA redujeron la mortalidad, suprimieron la capacidad de inducción de arritmias cardíacas y protegieron contra la remodelación de unión de 43 espacios de conexina (Fischer R, Dechend R, Qadri F, Markovic M, Feldt S, Herse F, Park JK, Gapelyuk A, Schwarz I, Zacharzowsky UB, Plehm R, Safak E, Heuser A, Schirdewan A, Luft FC, Schunck WH, Muller DN. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension. *Hypertension.* 2008 Feb;51(2):540-6). Kang y Leaf demostraron que los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA) previenen las arritmias cardíacas inducidas por isquemia fatales en perros conscientes en ejercicio quirúrgicamente preparados y que los PUFA también modulan los canales de sodio y calcio, y tienen actividad anticonvulsiónante en células cerebrales (Kang JX and Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2000, 71(1 Supl): 202S - 207S). También se demostró que el EPA reduce la frecuencia cardíaca espontánea, para prevenir arritmias inducidas por Ca^{2+} y para estabilizar eléctricamente los cardiomiocitos de ratas neonatales (Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation.* 2003;107:2646-52). Li y colegas investigaron los efectos de varios eicosanoides sobre la producción o prevención de arritmias en miocitos cardíacos de ratas neonatales cultivados y sugieren el ácido eicosatetraenoico (ETYA) como un candidato promisorio para el desarrollo de fármacos antiarrítmicos (Li Y, Kang JX, Leaf A. Differential effects of various eicosanoids on the production or prevention of arrhythmias in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Prostaglandins* 1997, 54(2): 511 - 530).

En general, los eicosanoides dependientes de CYP deben ser considerados como segundos mensajeros: los EET y 20-HETE son producidos por las enzimas CYP después de la liberación inducida por la señal extracelular de AA de los fosfolípidos de las membranas (por la fosfolipasa A2) y ejercen su función en el contexto de las vías de señalización modulando el transporte de iones, la proliferación celular y la inflamación. Dependiendo de la dieta, los

PUFA n-3 reemplazan parcialmente al AA en la posición sn2 de los fosfolípidos y por lo tanto pueden implicarse como moléculas alternativas en las vías de señalización subsiguientes.

Los pocos estudios sobre las actividades biológicas de los eicosanoides dependientes de CYP en el corazón indican las funciones importantes de los EET y 20-HETE en la regulación de Ca^{2+} de tipo L y los canales de potasio (K_{ATP}) sensibles a ATP mitocondrial y del sarcolema. En miocitos cardíacos, las corrientes de Ca^{2+} de tipo L y la escasez de células se reducen tras la inhibición de la generación de EET, y estos efectos pueden revertirse añadiendo 11,12-EET (Xiao YF, Huang L, Morgan JP. Cytochrome P450: a novel system modulating Ca^{2+} channels and contraction in mammalian heart cells. *J Physiol.* 1998;508 (Pt 3):777-92). También se demostró que los EET activan los canales de K_{ATP} cardíacos. Este efecto es altamente estereoselectivo: solamente el enantiómero S,R pero no el enantiómero R,S de 11,12-EET fue eficaz (Lu T, VanRollins M, Lee HC. Stereospecific activation of cardiac ATP-sensitive $K(+)$ channels by epoxieicosatrienoic acids: a structural determinant study. *Mol Pharmacol.* 2002;62:1076-83). La sobreexpresión de CYP2J2 humano que genera EET resultó en una mejor recuperación funcional postisquémica del corazón de ratón transgénico mediante la activación de los canales de K_{ATP} (Seubert J, Yang B, Bradbury JA, Graves J, Degraff LM, Gabel S, Gooch R, Foley J, Newman J, Mao L, Rockman HA, Hammock BD, Murphy E, Zeldin DC. Enhanced postischemic functional recovery in CYP2J2 transgenic hearts involves mitochondrial ATP-sensitive $K+$ channels and p42/p44 MAPK pathway. *Circ Res.* 2004;95:506-14). 20-HETE parece cumplir la función opuesta, actuando como bloqueante del canal K_{ATP} endógeno (Gross ER, Nithipatikom K, Hsu AK, Peart JN, Falck JR, Campbell WB, Gross GJ. Cytochrome P450 omega-hidroxiilase inhibition reduces infarct size during reperfusion via the sarcolemmal K_{ATP} channel. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:1245-9; Nithipatikom K, Gross ER, Endsley MP, Moore JM, Isbell MA, Falck JR, Campbell WB, Gross GJ. Inhibition of cytochrome P450omega-hidroxiilase: a novel endogenous cardioprotective pathway. *Circ Res.* 2004;95:e65-71).

Yi y colegas han investigado la función del ácido adrénico (ácido docosatetraenoico) en la regulación del tono vascular y sugieren una función de los metabolitos del ácido adrénico, específicamente, los DH-EET como factores hiperpolarizantes derivados del endotelio en la circulación coronaria (Yi, Xiu-Yu et al. Metabolism of adrenic acid to vasodilatory $1\alpha,1\beta$ -dihomo-epoxieicosatrienoic acids by bovine coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 2007; 292: H2265 - H2274).

Zhang y colegas describieron que DH-7,8-, 10,11-, 13,14- y 16,17-EET causaron dilataciones relacionadas con la concentración de las arterias coronarias de pequeños porcinos (Zhang, Yongde et al. EET homologs potently dilate coronary microvessels and activate $BKCa$ channels. *Am. J. Physiol.* 2001, 280: H2430 - H2440).

El documento US 2008/095711 A describe compuestos, composiciones y métodos para inhibir la hipertensión pulmonar. Más específicamente, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para inhibir la vasoconstricción mediada por ácido epoxieicosatrienoico (EET) de las arterias pulmonares, y por lo tanto para inhibir la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia.

Si bien los PUFA n-3 cumplen funciones importantes en los procesos biológicos del cuerpo mamífero, no se usan ampliamente como compuestos terapéuticos debido a su biodisponibilidad limitada *in vivo*. Se degradan fácilmente por β -oxidación, que es la vía oxidativa principal en el metabolismo de los ácidos grasos. El proceso neto de β -oxidación se caracteriza por la degradación de la cadena de carbono de ácido graso por dos átomos de carbono con la producción concomitante de cantidades equimolares de acetyl-coenzima A.

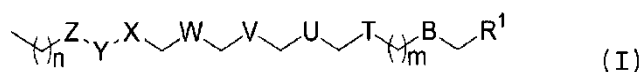
Para superar el problema de la β -oxidación, el documento WO96/11908 describe PUFA modificados, como β -oxa (PUFA 3-tia). Se demostró que estos compuestos tienen mejor resistencia a la β -oxidación, y a la vez retienen ciertas actividades biológicas de los PUFA naturales.

Finalmente, son de considerable interés los agentes nuevos para el tratamiento o la prevención de afecciones y enfermedades asociadas con inflamación, proliferación, hipertensión, coagulación, función inmune, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas, ya que esas dolencias representan un número importante de muertes en los pacientes, y la administración de muchos de los fármacos actualmente empleados se asocia con interacciones farmacológicas complejas y muchos efectos secundarios adversos.

Por lo tanto, el problema que subyace a la presente invención consiste en proporcionar nuevos análogos de metabolitos de PUFA n-3, que son más estables contra la desactivación por epóxido hidrolasa soluble y/o son menos propensos a autooxidación, y que tienen actividad antiinflamatoria, antiproliferativa, antihipertensión, anticoagulación o inmunomoduladora, especialmente actividad cardioprotectora.

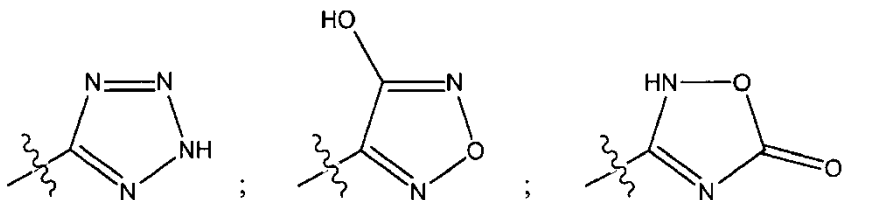
Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I):

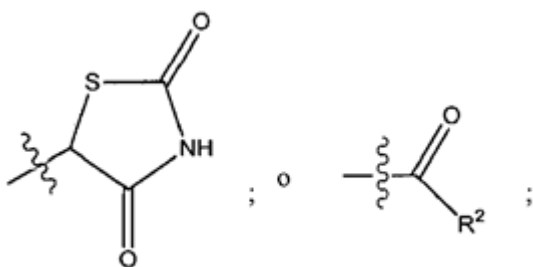


o una de sus sales, solvatos, hidratos farmacológicamente aceptables, o una de sus formulaciones farmacológicamente aceptables, en donde

R¹ se selecciona entre



5



R² es hidroxilo, heteroalquilo, alcoxi, polialcoxilalquilo, NR³R⁴, (NHS(O)₂-m-(C₆H₄)N₃ o Xaa_n;

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

10 Xaa es Gly, un aminoácido convencional D,L, D o L, un aminoácido no convencional D,L, D o L, o un péptido 2 a 10-mer, en donde Xaa está unido a -C(O) mediante un enlace amida;

o es un entero seleccionado entre 1 y 10;

B es CH₂, O o S;

m es un entero entre 1 y 6;

15 T, U y W son cada uno -CH₂CH₂-;

V es cis o trans -CH=CH-;

X está ausente o se selecciona entre CH₂ y NR⁵;

Z se selecciona entre CH₂ y NR⁵;

20 R⁵ y R^{5'} se seleccionan cada uno independientemente entre un átomo de hidrógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

Y es -C(O)- o -C(O)-C(O)-; y

n es un entero entre 0 y 6.

25 Los compuestos en general se describen usando la nomenclatura convencional. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, se ha de entender que, a menos que se especifique otra cosa, se contemplan todos los isómeros ópticos y sus mezclas. Los compuestos con dos o más elementos asimétricos pueden estar presentes como mezclas de diastereómeros. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden ocurrir en las formas Z y E, incluidas en la presente invención todas las formas isoméricas de los compuestos a menos que se indique algo distinto. Si un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, un compuesto mencionado no se limita a ningún tautómero específico, sino que abarca todas las formas tautoméricas. Los compuestos mencionados

30 tienen como fin abarcar los compuestos en los que uno o más átomos se reemplazan con un isótopo, es decir, un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número másico diferente. A modo de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C.

35 Los compuestos de acuerdo con las fórmulas que se dan a conocer en este documento, que tienen uno o más centros estereogénicos, tienen un exceso enantiomérico de por lo menos 50%. Por ejemplo, dichos compuestos pueden tener un exceso enantiomérico de por lo menos 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% o 98%. Algunas

realizaciones de los compuestos tienen un exceso enantiomérico de por lo menos 99%. Será obvio que los enantiómeros sencillos (formas ópticamente activas) se pueden obtener por síntesis asimétrica, síntesis de precursores ópticamente activos, biosíntesis, p. ej., usando CYP102 modificado (CYP BM-3) o por resolución de los racematos, p. ej., resolución enzimática o resolución por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

Ciertos compuestos se describen en la presente memoria usando una fórmula general que incluye variables tales como, p. ej., B, R¹-R⁵, T, U, V, W, X, Y y Z. A menos que se indique otra cosa, cada variable dentro de dicha fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que ocurra más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R*, el grupo puede estar insustituido o sustituido con hasta dos grupos R*, y R* en cada caso se selecciona independientemente de la definición de R*. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si dichas combinaciones resultan en compuestos estables, es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y ensayar para actividad biológica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto descrito en este documento es una sal de ácido o una base que generalmente se considera en la técnica adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales sin toxicidad o carcinogenicidad excesiva, y preferiblemente sin irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación. Dichas sales incluyen sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas, así como también sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos, como ácidos carboxílicos.

Las sales farmacéuticas adecuadas incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, benzenosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxiethylsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanicoico tal como acético, HOOC-(CH₂)_n-COOH en donde n es cualquier número entero entre 0 y 6, es decir, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y similares. De modo similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Los expertos en la técnica reconocerán otras sales farmacéuticamente aceptables para los compuestos de la presente invención. En general, un ácido o una sal farmacéuticamente aceptable se pueden sintetizar de un compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante cualquier método químico convencional. En síntesis, dichas sales se pueden preparar sometiendo a reacción las formas del ácido o la base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. En general, se prefiere el uso de un medio no acuoso, tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Será obvio que cada compuesto de fórmula (I) puede, aunque no es necesario, estar presente como un hidrato, solvato o complejo no covalente. A su vez, las distintas formas cristalinas y polimorfos de los compuestos de fórmula (I) que se dan a conocer en este documento están dentro del alcance de la presente invención.

Un "sustituyente", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un resto molecular que está covalentemente unido a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un "sustituyente de anillo" puede ser un resto tal como un halógeno, grupo alquilo, grupo haloalquilo u otro sustituyente descrito en la presente invención que esté unido en forma covalente a un átomo, preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno, que es un miembro del anillo. El término "sustituido", tal como se emplea en la presente memoria, significa que cualquiera de uno o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección de los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución no resulte en un compuesto estable, es decir, un compuesto que puede aislarse, caracterizarse y ensayarse para actividad biológica. Cuando un sustituyente es oxo, es decir, =O, entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono aromático resulta en una conversión de -CH- a -C(=O)- y una pérdida de aromaticidad. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido por oxo es una piridona.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "aminoácido" se refiere a cualquier ácido orgánico que contiene uno o más sustituyentes de amino, p. ej., α-, β- o γ-amino, derivados de ácidos carboxílicos alifáticos. En la notación de polipéptidos que se emplea en la presente memoria, p. ej., Xaa₅, es decir, Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄Xaa₅, en donde Xaa₁ a Xaa₅ se seleccionan cada uno independientemente entre los aminoácidos definidos, la dirección de la izquierda es la dirección amino terminal y la dirección de la derecha es la dirección carboxi terminal, de acuerdo con el uso estándar y la convención.

La expresión "aminoácido convencional" se refiere a los veinte aminoácidos naturales, que se seleccionan del grupo que consiste en Glicina, Leucina, Isoleucina, Valina, Alanina, Fenilalanina, Tirosina, Triptófano, Ácido Aspártico, Asparagina, Ácido Glutámico, Glutamina, Cisteína, Metionina, Arginina, Lisina, Prolina, Serina, Treonina e Histidina, y abarca todas las isoformas estereomérica, es decir sus D,L-, D- y L-aminoácidos. Estos aminoácidos convencionales pueden también denominarse en este documento con sus abreviaturas convencionales de tres letras o de una letra, y sus abreviaturas siguen el uso convencional (véase, por ejemplo, Immunology-A Synthesis, 2ª Edición, E. S. Golub y D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland Mass. (1991)).

La expresión "aminoácido no convencional" se refiere a aminoácidos no naturales o análogos de aminoácidos químicos, p. ej., aminoácidos α,α-disustituidos, N-alquilaminoácidos, homo-aminoácidos, deshidroaminoácidos,

aminoácidos aromáticos (distintos de fenilalanina, tirosina y triptófano) y ácido orto-, meta- o para-aminobenzoico. Los aminoácidos no convencionales incluyen también compuestos que tienen un grupo funcional amina y carboxilo separado en un patrón de sustitución 1,3 o más largo, tal como ácido β -alanina, γ -aminobutírico, lactama Freidinger, el dipéptido bicíclico (BTD), ácido aminometilbenzoico y otros conocidos en la técnica. Se pueden emplear isómeros de tipo estatina, hidroxietileno isómeros, isoésteros con enlaces amida reducidos, tioamida isómeros, urea isómeros, carbamato isómeros, tioéter isómeros, vinil isómeros y otros isómeros con enlaces amida conocidos en la técnica.

El uso de análogos o aminoácidos no convencionales puede mejorar la estabilidad y la semivida biológica del péptido añadido, ya que son más resistentes a ruptura bajo condiciones fisiológicas. El experto en la técnica conoce los tipos similares de sustitución que se pueden preparar.

- Una lista no limitativa de aminoácidos no convencionales que se pueden utilizar como bloques de construcción adecuados para un péptido y sus abreviaturas estándar (entre paréntesis) es la siguiente: ácido α -aminobutírico (Abu), L-N-metilalanina (Nmala), α -amino- α -metilbutirato (Mgab), L-N-metilarginina (Nmarg), aminociclopropano (Cpro), L-N-metilasparagina (Nmasn), ácido carboxilato L-N-metilaspártico (Nmasp), ácido anilinoisobutírico (Aib), L-N-metilcisteína (Nmcys), aminonorbornilo (Norb), L-N-metilglutamina (Nmgl), ácido carboxilato L-N-metilglutámico (Nmglu), ciclohexilalanina (Chexa), L-N-metilhistidina (Nmhis), ciclopentilalanina (Cpen), L-N-metilisoleucina (Nmile), L-N-metilleucina (Nmleu), L-N-metilisina (Nmlys), L-N-metilmetionina (Nmmt), L-N-metilnorleucina (Nmnl), L-N-metilnorvalina (Nmna), L-N-metilornitina (Nmorn), L-N-metilfenilalanina (Nmpha), L-N-metilprolina (Nmpro), L-N-metilserina (Nmser), L-N-metiltreonina (Nmthr), L-N-metiltryptofan (Nmtrp), D-ornitina (Dorn), L-N-metiltirosina (Nmtyr), L-N-metilvalina (Nmval), L-N-metiletilglicina (Nmetg), L-N-metil-t-butilglicina (Nmbug), L-norleucina (Nle), L-norvalina (Nva), α -metil-aminoisobutirato (Maib), α -metil- γ -aminobutirato (Mgab), D- α -metilalanina (Dmala), α -metilciclohexilalanina (Mchexa), D- α -metilarginina (Dmarg), α -metilciclopentilalanina (Mcp), D- α -metilasparagina (Dmasn), α -metil- α -naftilalanina (Manap), D- α -metilaspartato (Dmasp), α -metilpenicilamina (Mpen), D- α -metilcisteína (Dmcys), N-(4-aminobutil)glicina (Nglu), D- α -metilglutamina (Dmgln), N-(2-aminoetil)glicina (Naeg), D- α -metilhistidina (Dmhis), N-(3-aminopropil)glicina (Norn), D- α -metilisoleucina (Dmile), N-amino- α -metilbutirato (Nmaabu), D- α -metilleucina (Dmleu), α -naftilalanina (Anap), D- α -metilisina (Dmlys), N-bencilglicina (Nphe), D- α -metilmetionina (Dmmt), N-(2-carbamiletil)glicina (Ngl), D- α -metilornitina (Dmorn), N-(carbamiletil)glicina (Nasn), D- α -metilfenilalanina (Dmphe), N-(2-carboxietil)glicina (Nglu), D- α -metilprolina (Dmpro), N-(carboximetil)glicina (Nasp), D- α -metilserina (Dmser), N-ciclobutilglicina (Ncbut), D- α -metiltreonina (Dmthr), N-cicloheptilglicina (Nchep), D- α -metiltryptofan (Dmtrp), N-ciclohexilglicina (Nchex), D- α -metiltirosina (Dmty), N-ciclododecilglicina (Ncdec), D- α -metilvalina (Dmval), N-ciclododecilglicina (Ncdod), D-N-metilalanina (Dnmala), N-ciclooctilglicina (Ncoct), D-N-metilarginina (Dnmarg), N-ciclopropilglicina (Ncpro), D-N-metilasparagina (Dnmasn), N-cicoundecilglicina (Ncund), D-N-metilaspártato (Dnmasp), N-(2,2-difeniletil)glicina (Nbh), D-N-metilcisteína (Dnmcys), N-(3,3-difenilpropil)glicina (Nbhe), D-N-metilglutamina (Dnmgl), N-(3-guanidinopropil)glicina (Narg), D-N-metilglutamato (Dnmglu), N-(1-hidroxietil)glicina (Ntbx), D-N-metilhistidina (Dnmhis), N-(hidroxietil)glicina (Nser), D-N-metilisoleucina (Dnmile), N-(imidazolietil)glicina (Nhis), D-N-metilleucina (Dnmleu), N-(3-indolietil)glicina (Nhrp), D-N-metilisina (Dnnyls), N-metil- γ -aminobutirato (Nmgabu), N-metilciclohexilalanina (Nmchexa), D-N-metilmetionina (Dnmmet), D-N-metilornitina (Dnmorn), N-metilciclopentilalanina (Nmcp), N-metilglicina (Nala), D-N-metilfenilalanina (Dnmpha), N-metilaminoisobutirato (Nmaib), D-N-metilprolina (Dnmpro), N-(1-metilpropil)glicina (Nile), D-N-metilserina (Dnmser), N-(2-metilpropil)glicina (Nleu), D-N-metiltreonina (Dnmthr), D-N-metiltryptofan (Dnmtrp), N-(1-metiletil)glicina (Nval), D-N-metiltryptofan (Dnmtrp), N-metil-naftilalanina (Nmanap), D-N-metilvalina (Dnmval), N-metilpenicilamina (Nmpe), ácido γ -aminobutírico (Gabu), N-(p-hidroxifenil)glicina (Nhtyr), L- β -butilglicina (Tbug), N-(tiometil)glicina (Ncys), L-etilglicina (Etg), penicilamina (Pen), L-homofenilalanina (Hphe), L- α -metilalanina (Mala), L- α -metilarginina (Marg), L- α -metilasparagina (Masn), L- α -metilaspartato (Masp), L- α -metil-t-butilglicina (Mbug), L- α -metilcisteína (Mcys), L-metiletilglicina (Metg), L- α -metilglutamina (Mgln), L- α -metilglutamato (Mglu), L- α -metilhistidina (Mhis), L- α -metilhomofenilalanina (Mhphe), L- α -metilisoleucina (Mile), N-(2-metiltoetil)glicina (Nmet), L- α -metilleucina (Mleu), L- α -metilisina (Mlys), L- α -metilmetionina (Mmet), L- α -metilnorleucina (Mnle), L- α -metilnorvalina (Mnva), L- α -metilornitina (Morn), L- α -metilfenilalanina (Mphe), L- α -metilprolina (Mpro), L- α -metilserina (Mser), L- α -metiltreonina (Mthr), L- α -metiltryptofan (Mtrp), L- α -metiltirosina (Mtyr), L- α -metilvalina (Mval), L-N-metilhomofenilalanina (Nmhphe), N-(N-(2,2-difeniletil)carbamiletil)glicina (Nnbhm), N-(N-(3,3-difenilpropil)carbamiletil)glicina (Nnbhe), 1-carboxi-1-(2,2-difenil-etilamino)ciclopropano (Nmbc), L-O-metil serina (Omser), L-O-metil homoserina (Omhsr).

La expresión alquilo se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 10 átomos de carbono, p. ej., un grupo n-octilo, especialmente entre 1 y 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5 o 6, átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo o 2,2-dimetilbutilo.

Las expresiones alqueno y alquino se refieren a grupos hidrocarbonados por lo menos parcialmente insaturados, de cadena lineal o recta que contienen entre 2 y 20 átomos de carbono, preferiblemente entre 2 y 10 átomos de carbono, especialmente entre 2 y 6, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6, átomos de carbono, por ejemplo un grupo etenilo (vinilo), propenilo (alilo), iso-propenilo, butenilo, etinilo, propinilo, butinilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. Preferiblemente, los grupos alqueno tienen uno o dos (especialmente preferiblemente un) dobles enlaces, y los grupos alquino tienen uno o dos (especialmente preferiblemente un) triple enlace.

Asimismo, los términos alquilo, alqueno y alquino se refieren a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado, p. ej., con un átomo de halógeno, preferiblemente F o Cl, tal como por ejemplo un grupo 2,2,2-tricloroetilo o un grupo trifluorometilo.

5 La expresión heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino en el que uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3 átomos de carbono, se han reemplazado independientemente unos de otros, con un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio, silicio o azufre, preferiblemente con un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno. La expresión heteroalquilo puede también referirse a un ácido carboxílico o a un grupo derivado de un ácido carboxílico, tal como por ejemplo acilo, acilalquilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida o alcoxicarboniloxi.

10 Preferiblemente, un grupo heteroalquilo contiene entre 1 y 10 átomos de carbono y entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno). Se prefiere especialmente un grupo heteroalquilo que contiene 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, átomos de carbono y 1, 2 o 3, especialmente 1 o 2, heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, especialmente oxígeno y nitrógeno.

15 Los ejemplos de grupos heteroalquilo son grupos de las fórmulas: R^a-O-Y^a , R^a-S-Y^a , $R^a-N(R^b)-Y^a$, R^a-CO-Y^a , $R^a-O-CO-Y^a$, $R^a-CO-O-Y^a$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a$, $R^a-O-CO-O-Y^a$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a$, R^a-CS-Y^a , $R^a-O-CS-Y^a$, $R^a-CS-O-Y^a$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a$, $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a$, $R^a-O-CS-O-Y^a$, $R^a-S-CO-Y^a$, $R^a-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CO-O-Y^a$, $R^a-O-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CO-S-Y^a$, $R^a-S-CS-Y^a$, $R^a-CS-S-Y^a$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a$, $R^a-S-CS-O-Y^a$, $R^a-O-CS-S-Y^a$, en donde R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ; R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ; en donde R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ; R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 o alquino C_2-C_6 ; en donde cada grupo heteroalquilo contiene por lo menos un átomo de carbono, y uno o más átomos de hidrógeno pueden reemplazarse con átomos de flúor o cloro.

20 Los ejemplos específicos de grupos heteroalquilo son metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, butoxi, terc-butiloxi, metoximetilo, etoximetilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, metoxietilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropil-etilamino, metilamino metilo, etilamino metilo, diiso-propilamino etil, metiltio, etiltio, isopropiltio, enol éter, dimetilamino metilo, dimetilamino etilo, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propioniloxi, acetilamino o propionilamino, carboximetilo, carboxietilo o carboxipropilo, N-etil-N-metilcarbamoilo o N-metilcarbamoilo. Otros ejemplos de grupos heteroalquilo son grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo.

35 La expresión cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, un grupo cicloalqueno) que contiene uno o más anillos (preferiblemente 1 o 2), y contiene entre 3 y 14 átomos de carbono del anillo, preferiblemente entre 3 y 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono del anillo. La expresión cicloalquilo se refiere además a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con grupos OH, =O, SH, NH_2 , =NH, N_3 o NO_2 , por lo tanto, por ejemplo, cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona, 2-ciclohexenona o ciclopentanona. Otros ejemplos específicos de grupos cicloalquilo son grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4,5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4,3,0]nonilo, tetralina, ciclopentilciclohexilo, fluorociclohexilo o ciclohex-2-enilo.

40 La expresión heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente en el que uno o más átomos de carbono del anillo (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono del anillo, cada uno independientemente, se han reemplazado con un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente con un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heterocicloalquilo tiene preferiblemente 1 o 2 anillos que contienen entre 3 y 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos del anillo (preferiblemente seleccionados entre C, O, N y S). La expresión heterocicloalquilo se refiere a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con grupos OH, =O, SH, =S, NH_2 , =NH, N_3 o NO_2 . Los ejemplos son grupos piperidilo, prolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetra-hidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo o 2-pirazolinilo y también lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

55 La expresión alquilocicloalquilo se refiere a un grupo que contiene tanto grupos cicloalquilo como alquilo, alqueno o alquino de acuerdo con las definiciones anteriores, por ejemplo grupos alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalqueno, alquencilcicloalquilo y alquincicloalquilo. Un grupo alquilocicloalquilo preferiblemente contiene un grupo cicloalquilo que contiene uno o dos sistemas de anillos que tienen entre 3 y 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono del anillo, y uno o dos grupos alquilo, alqueno o alquino que tienen 1 o 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión heteroalquilocicloalquilo se refiere a grupos alquilocicloalquilo como se definió anteriormente en donde uno o más, preferiblemente 1, 2 o 3 átomos de carbono se han reemplazado independientemente unos de otros con

un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente con un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heteroalquilcicloalquilo preferiblemente contiene 1 o 2 sistemas de anillos que tienen entre 3 y 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos del anillo, y uno o dos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo que tienen entre 1 o 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos son alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquenilo, alquenheterocicloalquilo, alquinheterocicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalquenilo, en donde los grupos cíclicos están saturados o mono, di o tri-insaturados.

La expresión arilo o Ar se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen 6 a 14 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente 6 a 10 (especialmente 6) átomos de carbono en el anillo. La expresión arilo (o Ar, respectivamente) se refiere además a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o con grupos OH, SH, NH₂, N₃ o NO₂. Los ejemplos son grupos tienilo, fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluorofenilo, anilino, 3-nitrofenilo o 4-hidroxifenilo.

La expresión heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen entre 5 y 14 átomos del anillo, preferiblemente entre 5 y 10 (especialmente 5 o 6) átomos del anillo, y contiene uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 o 4) átomos del anillo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (preferiblemente O, S o N). La expresión heteroarilo se refiere además a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con grupos OH, SH, N₃, NH₂ o NO₂. Los ejemplos son grupos piridilo (p. ej., 4-piridilo), imidazolilo (p. ej., 2-imidazolilo), fenilpirrolilo (p. ej., 3-fenilpirrolilo), tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, pirazolilo (p. ej., 3-pirazolilo) e isoquinolinilo.

La expresión aralquilo se refiere a un grupo que contiene tanto grupos arilo como alquilo, alquenilo, alquinilo y/o cicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriormente mencionadas, tales como, por ejemplo, un grupo arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilcicloalquilo, arilo-cicloalquenilo, alquilarilcicloalquilo y alquilarilcicloalquenilo. Los ejemplos específicos de aralquilos son tolueno, xileno, mesitileno, estireno, cloruro de bencilo, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftaleno, indanona, fenilciclopentilo, cumeno, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. Un grupo aralquilo preferiblemente contiene uno o dos sistemas de anillos aromáticos (1 o 2 anillos) que contienen entre 6 y 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo que contienen entre 1 o 2 y 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 o 6 átomos de carbono del anillo.

La expresión heteroaralquilo se refiere a un grupo aralquilo según se definió anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono (preferiblemente 1, 2, 3 o 4), cada uno independientemente, se han reemplazado con un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno), es decir, un grupo que contiene arilo o heteroarilo, respectivamente, y también grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y/o heteroalquilo y/o cicloalquilo y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriormente expuestas. Un grupo heteroaralquilo preferiblemente contiene uno o dos sistemas de anillos aromáticos (1 o 2 anillos) que contienen entre 5 o 6 a 10 átomos de carbono del anillo y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo que contienen 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 o 6 átomos de carbono del anillo, en donde 1, 2, 3 o 4 de estos átomos de carbono se han reemplazado con oxígeno, azufre o nitrógeno.

Los ejemplos de arilheteroalquilo, arilheterocicloalquilo, arilo-heterocicloalquenilo, arilalquilheterocicloalquilo, arilalquenil-heterocicloalquilo, arilalquinheterocicloalquilo, arilalquil-heterocicloalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilcicloalquilo, heteroarilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilheteroalquilcicloalquilo, heteroarilheteroalquilcicloalquenilo y heteroarilheteroalquilheterocicloalquilo, en donde los grupos cíclicos están saturados o mono, di o tri-insaturados. Los ejemplos específicos son un grupo tetrahidroisoquinolinilo, benzoilo, 2 o 3-etilindolilo, 4-metilpiridino, 2, 3 o 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2, 3 o 4-carboxi-fenilalquilo.

Como se indicó anteriormente, las expresiones cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo también se refieren a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno de dichos grupos se han reemplazado, independientemente unos de otros, con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂.

La expresión "opcionalmente sustituido" hace referencia a un grupo en el que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno se han reemplazado, independientemente unos de otros, con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o con grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH, N₃ o NO₂. Esta expresión se refiere además a un grupo que está sustituido con uno, dos, tres o más grupos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterocicloalquilo C₂-C₉, alquilcicloalquilo C₂-C₁₂, heteroalquilcicloalquilo C₂-C₁₁, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo C₁-C₉, aralquilo C₇-C₁₂ o heteroaralquilo C₂-C₁₁ (preferiblemente insustituídos).

La expresión "halógeno" o "átomo de halógeno", como se emplea preferiblemente en la presente memoria, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Tal como se emplea en la presente memoria, la terminología que define los límites de un intervalo de longitud tal como p. ej., "entre 1 y 5" significa cualquier número entero de 1 a 5, es decir, 1, 2, 3, 4 y 5. En otros términos, cualquier intervalo definido por dos números enteros explícitamente mencionados tiene como fin comprender y describir cualquier número entero que defina dichos límites y cualquier número entero comprendido en dicho intervalo.

5 Preferiblemente, todos los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo y heteroaralquilo descritos en la presente memoria pueden estar opcionalmente sustituidos.

Se prefiere un compuesto de fórmula (I), en donde R^1 es $-COR^2$.

10 Se prefiere además un compuesto de fórmula (I), en donde R^2 es hidroxilo, $-O(CH_2CH_2O)_pH$ o NR^3R^4 , en donde p es un número entero entre 1 y 25, especialmente un número entero entre 1 y 3.

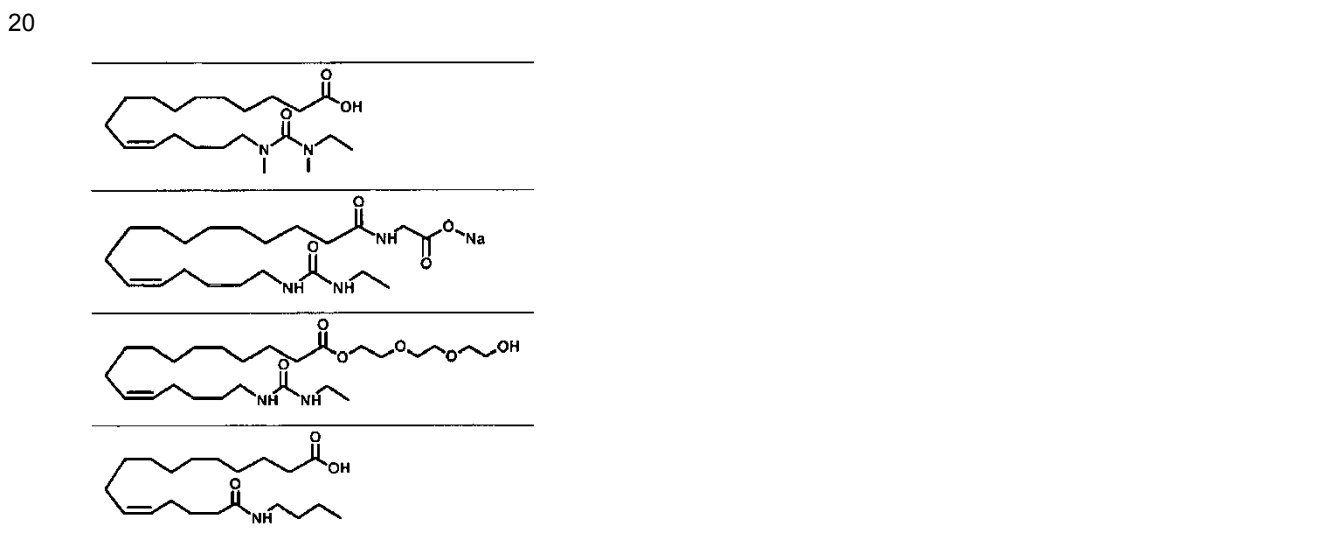
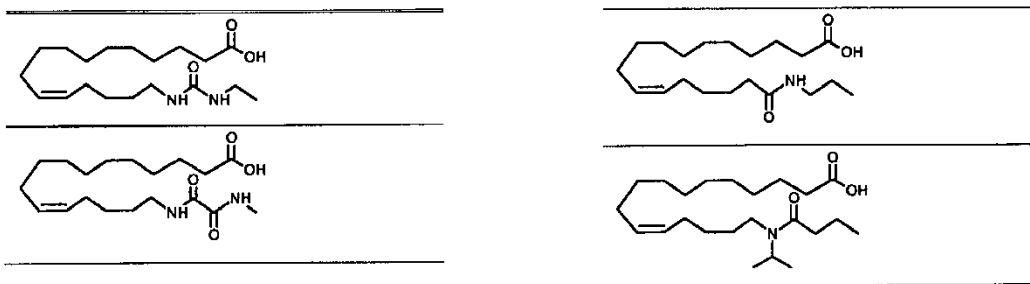
Se prefiere además un compuesto de fórmula (I), en donde m es 1.

Se prefiere además un compuesto de fórmula (I), en donde n es 0 o 1.

15 Asimismo, se prefiere especialmente un compuesto de fórmula (I), en donde X es NR^5 , en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

Además, se prefiere especialmente un compuesto de fórmula (I), en donde Z es NR^5 , en donde R^5 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) seleccionados entre los siguientes compuestos:



Se prefiere especialmente combinar las realizaciones preferidas de los grupos genéricos individuales de fórmula (I) en cualquier modo posible.

25 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención tienen mejores propiedades, especialmente baja toxicidad, poca interacción de un fármaco a otro, mejor biodisponibilidad, especialmente con respecto a la administración oral, mejor estabilidad metabólica y mejor solubilidad.

Los compuestos de la presente invención exhiben gran actividad cardioprotectora en un modelo de rata doblemente transgénico de hipertensión y daño orgánico terminal inducidos por Ang II.

El uso terapéutico de los compuestos de fórmula (I), sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables y también las formulaciones y composiciones farmacéuticas yacen dentro la presente invención. La presente invención también se refiere al uso de aquellos compuestos de fórmula (I) como ingredientes activos en la preparación de medicamentos y a su uso para el tratamiento de daño cardíaco.

5 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden por lo menos un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, una o más sustancias vehículo, p. ej., ciclodextrinas tales como hidroxipropil β -ciclodextrina, micelas o liposomas, excipientes y/o adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden además comprender, por ejemplo, uno o más de agua, tampones tales como, p. ej., disolución salina tamponada neutra o
10 disolución salina tamponada con fosfato, etanol, aceite mineral, aceite vegetal, dimetilsulfóxido, carbohidratos tales como p. ej., glucosa, manosa, sacarosa o dextranos, manitol, proteínas, adyuvantes, polipéptidos o aminoácidos tales como glicina, antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA o glutatión y/o conservantes. Asimismo, uno o más de otros ingredientes activos pueden, aunque no es necesario, incluirse en las composiciones farmacéuticas provistas en este documento. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con un agente antibiótico, antifúngico o antivírico, una antihistamina, un fármaco antiinflamatorio no
15 esteroideo, un fármaco antirreumático modificador de enfermedad, un fármaco citostático, un fármaco con actividad moduladora del músculo liso o las mezclas anteriormente mencionadas.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para cualquier ruta de administración apropiada, como por ejemplo administración tópica tal como transdérmica u ocular, oral, bucal, nasal, vaginal, rectal o parenteral. El término parenteral, tal como se emplea en la presente memoria, incluye inyección subcutánea, intradérmica,
20 intravascular tal como, p. ej., intravenosa, intramuscular, espinal, intracraneal, intratecal, intraocular, periocular, intraorbital, intrasinovial e intraperitoneal, además de cualquier inyección o técnica de infusión similar. En determinadas realizaciones, se prefieren las composiciones en una forma adecuada para uso oral. Dichas formas incluyen, por ejemplo, comprimidos, pastillas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Incluso dentro de otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se pueden formular como un liofilizado. La formulación para administración tópica se puede preferir para ciertas condiciones tales como, p. ej., en el tratamiento de afecciones de la piel como quemaduras o comezón.

Las composiciones para uso oral pueden además comprender uno o más componentes tales como edulcorantes, saporíferos, colorantes y/o conservantes con el fin de proporcionar preparaciones agradables y atractivas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables que son adecuados para la elaboración de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como, p. ej., carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y disgregantes tales como, p. ej., almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes tales como, p. ej., almidón, gelatina o goma arábiga, y lubricantes tales como, p. ej., estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos con técnicas conocidas para demorar la desintegración y la absorción en el tubo digestivo, y así proveer una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo tal como gliceril monoesterato o gliceril diesterato.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte tal como, p. ej., carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso tal como, p. ej., aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el ingrediente(s) activo en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen agentes de suspensión tales como, p. ej., carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; y agentes dispersantes y humectantes tales como, p. ej., fosfátidos naturales tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos tales como estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga tales como heptadecaetileno-oxicetanol, productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de
45 ácidos graso y hexitol tales como polioxietileno sorbitol monooleato, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol tales como polietileno sorbitan monooleato. Las suspensiones acuosas pueden también comprender uno o más conservantes, por ejemplo etilo o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno o más saporíferos y uno o más edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal tal como, p. ej., aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente de suspensión tal como una cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes tales como aquellos expuestos anteriormente y/o los saporíferos se pueden añadir para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Dichas preparaciones pueden conservarse por
50 adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante aquellos previamente mencionados. Pueden también estar presentes excipientes adicionales, como edulcorantes, saporíferos y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden también estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como, p. ej., aceite de oliva o aceite de maní, un aceite mineral tal como, p. ej., parafina líquida o una de sus mezclas. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales tales como, p. ej., goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos naturales tales como, p. ej., lecitina de soya, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos tales como, p. ej., sorbitan monoleato, y productos de condensación de ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol con óxido de etileno tal como, p. ej., polioxietileno sorbitan monoleato. Una emulsión puede además comprender uno o más edulcorantes y/o saporíferos.

Los jarabes y elixires se pueden formular con edulcorantes, como glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden además comprender uno o más demulcentes, conservantes, saporíferos y/o colorantes.

Los compuestos se pueden formular para administración local o tópica, como para aplicación tópica a la piel o las membranas mucosas, como en el ojo. Las formulaciones para administración tópica normalmente comprenden un vehículo tópico combinado con agente(s) activo, con o sin componentes opcionales adicionales. Los vehículos tópicos y los componentes adicionales adecuados se conocen en la técnica, y será obvio que la opción de un vehículo dependerá de la forma física particular y del modo de administración. Los vehículos tópicos incluyen agua; disolventes orgánicos tales como, p. ej., etanol o alcohol isopropílico, o glicerina; glicoles tales como, p. ej., butileno, isopreno o propilenglicol; alcoholes alifáticos tales como, p. ej., lanolina; mezclas de agua y disolventes orgánicos, y mezclas de disolventes orgánicos tales como alcohol y glicerina; materiales a base de lípidos tales como ácidos grasos, acilgliceroles incluidos aceites, tales como, p. ej., aceite mineral, y grasas de origen natural o sintético, fosfoglicéridos, esfingolípidos y ceras; materiales a base de proteínas tales como colágeno y gelatina; materiales a base de siliconas, tanto no volátiles como volátiles; y materiales a base de hidrocarburos tales como microesponjas y matrices poliméricas. Una composición puede además incluir uno o más componentes adaptados para mejorar la estabilidad o efectividad de la formulación aplicada, como agentes estabilizantes, agentes de suspensión, emulsionantes, ajustadores de viscosidad, gelificantes, conservantes, antioxidantes, mejoradores de penetración en la piel, humectantes y materiales de liberación sostenida. Los ejemplos de dichos componentes se describen en Martindale--The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, Londres 1993) y Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Las formulaciones pueden comprender microcápsulas, como hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas o nanocápsulas.

Una formulación tópica se puede preparar en una diversidad de formas físicas que incluyen, por ejemplo, sólidos, pastas, cremas, espumas, lociones, geles, polvos, líquidos acuosos, emulsiones, pulverizaciones y parches dérmicos. El aspecto físico y la viscosidad de dichas formas pueden estar regidos por la presencia y la cantidad de emulsionante(s) y ajustador(es) de viscosidad presente en la formulación. Los sólidos en general son firmes y no susceptibles de ser vertidos, y comúnmente se formulan como barras, o en forma particulada; los sólidos pueden ser opacos o transparentes, y opcionalmente pueden contener disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que aumentan o potencian la eficacia del producto final. Las cremas y lociones son a menudo similares unas de otras, y difieren principalmente en su viscosidad; tanto las lociones como las cremas pueden ser opacas, translúcidas o claras y por lo general contienen emulsionantes, disolventes y agentes que ajustan la viscosidad, además de humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que aumentan o potencian la eficacia del producto final. Los geles se pueden preparar con una gama de viscosidades, desde viscosidad espesa o alta hasta viscosidad baja o delgada. Estas formulaciones, al igual que aquellas de las lociones y cremas, pueden también contener disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que aumentan la eficacia del producto final. Los líquidos son más delgados que las cremas, las lociones o los geles y a menudo no contienen emulsionantes. Los productos tópicos líquidos a menudo contienen disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencial la eficacia del producto final.

Los emulsionantes adecuados para uso en las formulaciones tópicas incluyen, aunque sin limitarse a ello, emulsionantes iónicos, alcohol cetearílico, emulsionantes no iónicos como polioxietileno oleil éter, estearato PEG-40, cetareth-12, cetareth-20, cetareth-30, alcohol de cetareth, estearato PEG-100 y gliceril estearato. Los agentes que ajustan la viscosidad adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, coloides protectores o gomas no iónicas tales como hidroxietilcelulosa, goma xantano, silicato de aluminio y magnesio, sílice, cera microcristalina, cera de abeja, parafina y cetil palmitato. Una composición en gel se puede formar por adición de un agente gelificante tal como quitosán, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, policuaternios, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero o glicirrizinato amoniado. Los tensioactivos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, tensioactivos no iónicos, anfóteros, iónicos y aniónicos. Por ejemplo, dentro de las formulaciones tópicas se puede usar uno o más de dimeticona copoliol, polisorbato 20, polisorbato 40,

polisorbato 60, polisorbato 80, lauramida DEA, cocamida DEA y cocamida MEA, oleil betaina, cloruro de cocamidopropil fosfatidil PG-dimonio y laureth sulfato de amonio.

5 Los conservantes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, antimicrobianos tales como metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, ácido benzoico y formaldehído, además de estabilizantes físicos y antioxidantes tales como vitamina E, ascorbato sódico/ácido ascórbico y propil galato. Los humectantes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido láctico y otros hidroxiaácidos y sus sales, glicerina, propilenglicol y butilenglicol. Los emolientes adecuados incluyen alcohol lanolínico, lanolina, derivados de lanolina, colesterol, vaselina, isostearyl neopentanoato de isoestearilo y aceites minerales. Las fragancias y colores adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, FD&C Rojo No. 40 y FD&C Amarillo No. 5. Otros ingredientes adicionales adecuados que se pueden incluir en una formulación tópica incluyen, aunque sin limitarse a ello, abrasivos, absorbentes, agentes antitorta, agentes antiespuma, agentes antiestática, astringentes tales como, p. ej., hamamelis, alcohol y extractos herbales tales como extracto de manzanilla, aglutinantes/excipientes, agentes tampón, agentes quelantes, agentes formadores de película, agentes acondicionadores, propulsadores, agentes opacificadores, agentes que ajustan el pH y protectores.

15 Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para formulación de un gel es: hidroxipropilcelulosa (2,1%); 70/30 alcohol isopropílico/agua (90,9%); propilenglicol (5,1%); y Polisorbato 80 (1,9%). Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para formulación como espuma es: alcohol cetílico (1,1%); alcohol estearílico (0,5%); Quaternium 52 (1,0%); propilenglicol (2,0%) ; Etanol 95 PGF3 (61,05%); agua desionizada (30,05%); propulsor hidrocarbonado P75 (4,30%). Todos los porcentajes son en peso.

20 Los modos típicos de administración para composiciones tópicas incluyen aplicación usando los dedos; aplicación usando un aplicador físico tal como un paño, tisú, hisopo, varilla o pincel; pulverización que incluye pulverización de rocío, aerosol o espuma; aplicación con gotero; rociadura; embebido y enjuague. Los vehículos de liberación controlada pueden también utilizarse, y las composiciones pueden formularse para administración transdérmica como un parche transdérmico.

25 Una composición farmacéutica se puede formular como formulaciones inhaladas, incluidas pulverizaciones, rocíos o aerosoles. Dichas formulaciones son particularmente útiles para el tratamiento del asma u otras afecciones respiratorias. Para formulaciones de inhalación, los compuestos provistos en este documento se pueden administrar mediante cualquier método de inhalación conocido por el experto en la técnica. Dichos métodos y dispositivos de inhalación incluyen, aunque sin limitarse a ello, inhaladores dosificadores con propulsores tales como CFC o HFA o propulsores que son fisiológica y ambientalmente aceptables. Otros dispositivos adecuados son inhaladores operadores por respiración, inhaladores de polvo seco de múltiples dosis y nebulizadores de aerosol. Las formulaciones en aerosol para uso en el método de la presente invención habitualmente incluyen propulsores, tensioactivos y codisolventes, y se pueden rellenar en recipientes en aerosol convencionales que se cierran con una válvula dosificadora adecuada.

35 Las composiciones de inhalantes pueden comprender composiciones líquidas o en polvo que contienen el ingrediente activo y que son adecuadas para nebulización y uso intrabronquial, o composiciones en aerosol administradas mediante una unidad en aerosol que dispensa dosis medidas. Las composiciones líquidas adecuadas comprenden el ingrediente activo en un disolvente inhalante acuoso farmacéuticamente aceptable, p. ej., disolución salina isotónica o agua bacteriostática. Las disoluciones se administran mediante una bomba o dispensador de pulverización nebulizado que se acciona oprimiendo, o mediante cualquier medio convencional para causar o permitir que la cantidad de dosis requerida de la composición líquida sea inhalada en los pulmones de un paciente. Las formulaciones adecuadas, en donde el vehículo es un líquido, para administración, como por ejemplo una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

45 Las formulaciones o composiciones adecuadas para administración nasal, en donde el vehículo es un sólido, incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administra en el modo en el que se administra el fármaco, es decir, por inhalación rápida a través del pasaje nasal desde un recipiente del polvo sostenido cerca de la nariz. Las composiciones en polvo adecuadas incluyen, a modo de ilustración, preparaciones en polvo del ingrediente activo mezcladas con lactosa u otros polvos inertes aceptables para administración intrabronquial. Las composiciones en polvo se pueden administrar mediante un dispensador en aerosol o revestirse en una cápsula rompible que el paciente puede insertar en un dispositivo que perfora la cápsula e insufla el polvo en una corriente constante adecuada para inhalación.

50 Las composiciones farmacéuticas pueden además prepararse en la forma de supositorios como, p. ej., para administración rectal. Dichas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se funde en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como formulaciones de liberación sostenida tales como, por ejemplo, una formulación tal como una cápsula que crea una liberación lenta de un modulador después de la administración. Dichas formulaciones pueden en general prepararse usando tecnología conocida y administrarse,

por ejemplo, por implante oral, rectal o subcutáneo, o por implante en el sitio diana deseado. Los vehículos para uso dentro de dichas formulaciones son biocompatibles, y también pueden ser biodegradables; preferiblemente la formulación proporciona un nivel relativamente constante de liberación de modulador. La cantidad de modulador contenida dentro de una formulación de liberación sostenida depende de, por ejemplo, el sitio de implantación, la velocidad y duración esperada de la liberación y la naturaleza de la afección que se va a tratar o prevenir.

Para el tratamiento de daño cardíaco, especialmente arritmias cardíacas, la dosis del compuesto biológicamente activo de acuerdo con la invención puede variar dentro de amplios límites y puede ajustarse a los requerimientos individuales. Los compuestos activos de acuerdo con la presente invención en general se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. Las dosis preferidas oscilan entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 140 mg por kilogramo de peso corporal por día, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 7 g por paciente por día. La dosis diaria se puede administrar como una dosis única o en una pluralidad de dosis. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una dosis individual variará dependiendo del hospedante tratado y del modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación en general contienen entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

Se ha de entender, no obstante, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, es decir, otros fármacos que se estén utilizando para tratar al paciente, y la gravedad de la enfermedad particular por la que se somete a tratamiento.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Dichas propiedades incluyen, aunque sin limitarse a ello, biodisponibilidad oral, de modo tal que las formas farmacéuticas orales anteriormente analizadas pueden proveer niveles terapéuticamente eficaces del compuesto *in vivo*.

Los derivados de PUFA n-3 provistos en la presente invención preferiblemente se administran a un paciente tal como, p. ej., un ser humano, por ruta oral o parenteral, y están presentes dentro de por lo menos un fluido o tejido corporal del paciente. Por consiguiente, la presente invención da a conocer métodos para tratar a los pacientes que sufren de daño cardíaco. Tal como se emplea en la presente memoria, el término "tratamiento" abarca tanto el tratamiento que modifica la enfermedad como el tratamiento sintomático, cualquiera de los cuales puede ser profiláctico, es decir, antes del inicio de los síntomas, con el fin de prevenir, demorar o reducir la intensidad de los síntomas, o terapéutico, es decir, después del inicio de los síntomas, con el fin de reducir la intensidad y/o duración de los síntomas. Los pacientes pueden incluir, aunque sin limitarse a ello, primates, especialmente seres humanos, animales de compañía domesticados como perros, gatos, caballos, y ganado, como ganado bovino, cerdos, ovejas, con las dosis descritas en la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento y/o la prevención de afecciones y enfermedades asociadas con inflamación, proliferación, hipertensión, coagulación, función inmune, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas.

Los ejemplos de afecciones y enfermedades asociadas con proliferación incluyen tumores o neoplasias, en donde la proliferación de las células es descontrolada y progresiva. Algunas de dichas células proliferadoras descontroladas son benignas, pero otras se denominan "malignas" y pueden provocar la muerte del organismo. Las neoplasias malignas o "cáncer" se distinguen de los tumores benignos ya que, además de exhibir proliferación celular agresiva, pueden invadir los tejidos circundantes y formar metástasis. Asimismo, las neoplasias malignas se caracterizan por mostrar una mayor pérdida de diferenciación (mayor "desdiferenciación") y una mayor pérdida de su organización en relación unas con otras y sus tejidos circundantes. Esta propiedad también se denomina "anaplasia". Las neoplasias tratables con la presente invención también incluyen tumores/malignidades de fase sólida, es decir, carcinomas, tumores avanzados localmente y sarcomas de tejidos blandos humanos. Los carcinomas incluyen aquellas neoplasias malignas derivadas de células epiteliales que infiltran (invaden) los tejidos circundantes y dan origen a tumores metastásicos como metástasis linfáticas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados del tejido glandular, o que forman estructuras glandulares reconocibles. Otra amplia categoría de tipos de cáncer incluye los sarcomas, que son tumores cuyas células están embebidas en un tejido conjuntivo embrionario de tipo sustancia fibrilar u homogénea. La invención también permite el tratamiento de cáncer de los sistemas mieloide y linfoide, incluidas leucemias, linfomas y otros tipos de cáncer que normalmente no se presentan como una masa tumoral, pero se distribuyen en los sistemas vasculares o linforreticulares. El tipo de cáncer o células tumorales que pueden ser susceptibles de tratamiento de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, cáncer de mama, colon, pulmón y próstata, tumores gastrointestinales como cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, pólipos asociados con neoplasias colorrectales, cáncer pancreático y cáncer de vesícula, cáncer de la corteza suprarrenal, tumor que produce ACTH, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro como tumores cerebrales intrínsecos, neuroblastomas, tumores cerebrales astrocíticos, gliomas e invasión celular de tumores metastásicos del sistema nervioso central, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello como cáncer de la boca y la laringe, cáncer de riñón como carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón como cáncer de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, cáncer de piel como melanoma maligno, progresión de tumores de queratinocitos de piel humana, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y hemangiopericitoma, mesotelioma, sarcoma de Kaposi, cáncer de hueso como

osteomas y sarcomas tales como fibrosarcoma y osteosarcoma, cáncer del aparato reproductor femenino como cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario y tumores sólidos en el folículo ovárico, cáncer vaginal, cáncer de la vulva y cáncer de cuello uterino; cáncer de mama (células pequeñas y ductal), cáncer peniano, retinoblastoma, cáncer de testículo, cáncer de tiroides, neoplasias trofoblásticas y tumor de Wilms.

5 Los ejemplos de afecciones y enfermedades asociadas con inflamación y la función inmune incluyen trastornos inflamatorios tales como reacción de fase aguda, inflamación local y sistémica e inflamación causada por otras enfermedades de cualquier tipo, origen o patogenia, y causadas por las enfermedades inflamatorias que se ilustran a continuación, y trastornos inmunológicos tales como hiperestesia, trastornos autoinmunes, rechazo de injertos en trasplante, toxicidad de trasplantes, inflamación granulomatosa/remodelación de tejido, miastenia grave, inmunosupresión, enfermedades del complejo inmune, producción excesiva y deficiente de anticuerpos, y vasculitis. En particular, los ejemplos de dichas afecciones y enfermedades incluyen enfermedad inflamatoria de los intestinos como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Stadnicki et al., Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. 2005, 289(2), G361-6; Devani et al., Am. J. Gastroenterol 2002, 97(8), 2026-32; Devani et al., Dig. Liv. Disease 2005, 37(9), 665-73), síndrome del intestino irritable, enterocolitis, enfermedades hepáticas, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis, retinitis, glaucoma, otitis media, periodontitis, trastornos inflamatorios de la piel tales como psoriasis, eczema, enfermedades atópicas, dermatitis, comezón, artritis reumatoidea de inicio juvenil o adulto y artritis gotosa (Cassim et al., Pharmacol. Ther. 2002, 94, 1-34; Sharma et al., Exp. Toxic Pathol. 1994, 46, 421-433; Brechter et al., Arthr. Rheum. 2007, 56(3), 910-923), espondilitis anquilosante, enfermedad de Still de inicio adulto o pediátrico (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico), artritis psoriásica, artrosis y edema asociado con quemaduras, esguinces o fracturas, edema cerebral, traumatismo craneal cerrado, angioedema, vasculitis, vasculopatía diabética, diabetes de tipo I, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia postcapilar o síndromes diabéticos asociados con insulinitis (p. ej., hiperglucemia, diuresis, proteinuria y aumento de excreción urinaria de nitritos y calicreína), enfermedades de la vesícula biliar, relajantes del músculo liso para el tratamiento de espasmos del tubo digestivo o el útero, esclerosis múltiple, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesión de isquemia-reperusión y aterosclerosis (Raidoo et al., Immunopharmacol 1997, 36(2-3), 153-60; McLean et al., Cardiovasc. Res. 2000, 48, 194-210), choque septicémico, agentes antihipovolémicos y/o anti-hipotensivos, cefalea que incluye cefalea en brotes, migraña que incluye el uso profiláctico y agudo, traumatismo craneal cerrado, cáncer, septicemia, gingivitis, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna, vejiga hiperactiva, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerosis progresiva y formación recurrente de estenosis en enfermedad de Crohn (Goldstein et al., J. Biol. Chem. 1984, 259(14), 9263-8; Ricupero et al., J. Biol. Chem. 2000, 275(17), 12475-80; Romero et al., J. Biol. Chem. 2005, 15, 14378-14384), trastornos de las vías respiratorias en asma, asma atópica o no atópica, asma ocupacional, broncoconstricción inducida por ejercicio, bronquitis, neumoniosis que incluye aluminosis, antracosis, amiantosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica que incluye enfisema, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, rinitis alérgica, rinitis vasomotora y pleuresía, enfermedades autoinflamatorias tales como fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado con el receptor del factor de tumornecrosis (TRAPS), enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID), síndrome autoinflamatorio de resfriado familiar (FCAS) que incluye urticaria de resfriado familiar (FCU), artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA) y enfermedad de Muckle-Wells

Los ejemplos de afecciones y enfermedades asociadas con insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas incluyen enfermedades asociadas con daño cardíaco como muerte cardíaca súbita después de infarto de miocardio, arritmias cardíacas como taquicardia ventricular, taquicardia ventricular maligna y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca basada en enfermedad de las arterias coronarias, cardiomiopatía dilatada, miocarditis, enfermedad cardíaca hipertensiva, diabetes y cardiomiopatía inflamatoria.

Se contempla también dentro de la presente invención que los compuestos de acuerdo con la invención se usan como o para la elaboración de un agente diagnóstico, en donde el agente diagnóstico es para el diagnóstico de las enfermedades y afecciones que pueden ser abordadas por los compuestos de la presente invención para los propósitos terapéuticos descritos en la presente invención.

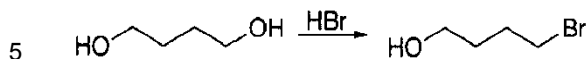
50 Para distintas aplicaciones, los compuestos de la invención se pueden etiquetar con isótopos, marcadores de fluorescencia o luminiscencia, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, cualquier otra etiqueta de afinidad como nanocuerpos, aptámeros, péptidos, etc., enzimas o sustratos de enzimas. Estos compuestos marcados de la presente invención son útiles para mapear la ubicación de los receptores BK *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* e *in situ* tal como, p. ej., en cortes de tejido mediante autorradiografía y como radiotrazadores para obtención de imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y similares para caracterizar a esos receptores en sujetos vivos u otros materiales. Los compuestos etiquetados de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar en la terapia, el diagnóstico y otras aplicaciones tales como herramientas de investigación *in vivo* e *in vitro*, en particular las aplicaciones que se describen en este documento.

Los siguientes ejemplos sirven para describir más exhaustivamente el modo de usar la invención anteriormente descrita, además de exponer los mejores modos contemplados para llevar a cabo diversos aspectos de la invención.

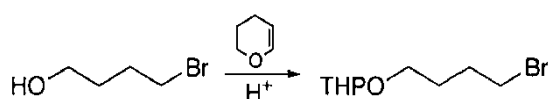
Se ha de entender que estos ejemplos no sirven en modo alguno para limitar el alcance verdadero de la presente invención, sino que se presentan para fines ilustrativos.

Ejemplo de referencia 1:

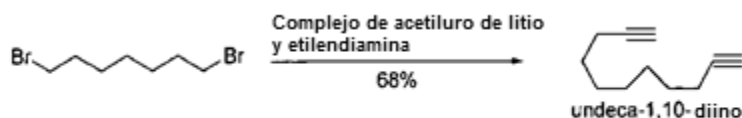
Síntesis de ácido (5Z,14Z)-16-(3-etiloxirano-2-il)hexadeca-5,14-dienoico (1)



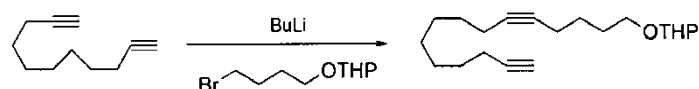
10 Se calentaron 1,4-butanodiol (32 g, 35,55 mmol; Alfa Aesar) y HBr acuoso al 48% (45 ml) a reflujo en benceno (380 ml) con eliminación de agua usando un aparato Dean-Stark. Después de 12 h, todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando un gradiente de 10-30% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 4-bromobutan-1-ol (29,20 g, 68%). TLC: 30% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,30; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H).



15 Se añadió 3,4-dihidro-2H-piran (8,0 g, 95,36 mmol) a una disolución a 0°C de 4-bromobutan-1-ol (12,0 g, 79,47 mmol) en diclorometano (150 ml) seguido de ácido p-toulenosulfónico (20 mg). Después de 1 h, la reacción se inactivó cuidadosamente con disolución saturada, acuosa de NaHCO₃ (5 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (70 ml), y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 2% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 2-(4-bromobutoxi)tetrahydro-2H-piran (16,57 g, 88%) en la forma de un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,50; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,58 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 3,90-3,72 (m, 2H), 3,38-3,50 (m, 4H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 4H). Lit. ref: G. L. Kad; I. Kaur; M. Bhandari; J. Singh; J. Kaur Organic Process Research & Development 2003: 7, 339.



25 Una disolución de 1,7-dibromoheptano (13,5 g, 52,32 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (25 ml) se añadió gota a gota a una disolución en agitación a 0°C de complejo de acetiluro de litio y etilendiamina (12,04 g, 130,8 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (125 ml) en una atmósfera de argón. Después de agitar a 5-8°C durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con éter (2 x 50 ml). Las fracciones etéreas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando hexanos como eluyente para dar undec-1,10-diino como un aceite incoloro (5,3 g, 68%) (lit. ref: Hellbach, Björn; Gleiter, Rolf; Rominger, Frank *Synthesis* 2003, 2535-2541). TLC: SiO₂, hexano (100%), R_f ≈ 0,8; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,14-2,18 (m, 4H), 1,92 (t, J = 2,55 Hz, 2H), 1,50-1,53 (m, 4H), 1,40-1,42 (m, 4H), 1,23-1,25 (m, 2H).

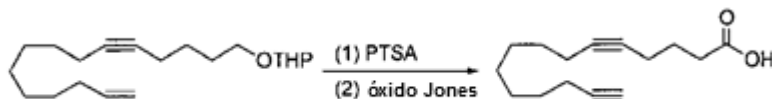


35 Se añadió gota a gota n-BuLi (4,86 ml de 2,5 M en hexanos, 12,16 mmol) a una disolución a -78°C de undec-1,10-diino (2,0 g, 13,51 mmol) en tetrahidrofurano seco/HMPA (105 ml, 6:1) bajo atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta -10°C durante 2 h y se mantuvo a esta temperatura durante 20 min, luego se volvió a enfriar hasta -75°C. A esto se le añadió una disolución de 2-(4-bromobutoxi)tetrahidropiran (2,4 g, 10,14 mmol) en THF seco (15 ml). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h, se mantuvo a esta temperatura durante 12 h, luego se inactivó con NH₄Cl saturado, acuoso (25 ml). Después de 20 min, la mezcla se extrajo con éter (2 x 125 ml). Los extractos etéreas combinados se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 5% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 2-(pentadeca-5,14-diyniloxy)tetrahidropiran (1,97 g, 64%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,6; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,58 (t,

40

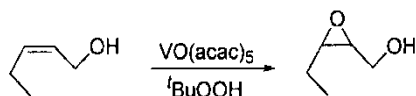
$J = 2,5$ Hz, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,01-2,20 (m, 6H), 1,93 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,27-1,81 (m, 20H). Lit. ref: F. Slowinski; C. Aubert; M. Malacria Eur. J. Org. Chem. 2001: 3491.

La reacción también produjo aproximadamente 10% del aducto dialquilado. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,58 (t, $J = 2,5$ Hz, 2H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,71-3,78 (m, 2H), 3,43-3,53 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 2H), 2,01-2,20 (m, 8H), 1,27-1,81 (m, 30H).

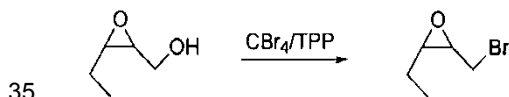


Una disolución de 2-(pentadeca-5,14-diyniloxi)tetrahidropiran (4,05 g, 13,27 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (42 mg) en MeOH (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Todos los componentes volátiles se eliminaron luego al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente para dar pentadeca-5,14-diyn-1-ol (2,77 g, 95%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,03-2,30 (m, 6H), 1,93 (t, 1H, $J = 2,6$ Hz), 1,26-1,83 (m, 14H).

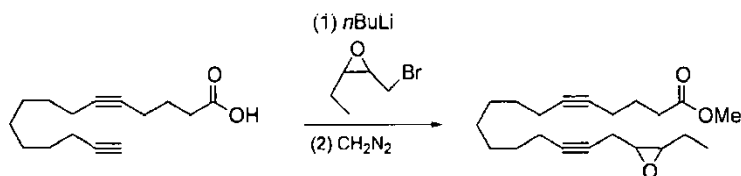
Se añadió reactivo de Jones (10 ml de una disolución 10 N en agua) en acetona (25 ml) a una disolución en agitación a -40°C del alcohol anterior (1,9 g, 4,55 mmol) en acetona (75 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta -10°C y se mantuvo durante otras 2 h, luego se inactivó con exceso (5 equiv) de isopropanol. Las sales de cromo verdes se eliminaron por filtración y la torta del filtro se lavó con acetona. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y nuevamente se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente para dar ácido pentadeca-5,14-diinoico (2,42 g, 82%) en la forma de un sólido blanco. TLC: 40% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,48 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,10-2,17 (m, 6H), 1,93 (t, 1H, $J = 2,6$ Hz), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,25-1,55 (m, 10H).



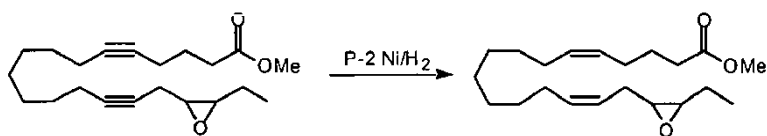
Se añadió hidropéroxido de terc-butilo (15,72 g, 33 ml de una disolución 5,2 M en decano) a una disolución en agitación de pent-2(Z)-en-1-ol (5,00 g, 58,14 mmol) y acetilacetato de vanadio (III) (150 mg) en benceno seco (200 ml) bajo atmósfera de argón. La disolución verde pálida inicial se tornó rosada. Después de 3 h, la reacción se inactivó con dimetilsulfuro (52 g, 87,33 mmol, 5 equiv). Después de 1 hora más, la reacción se diluyó con un volumen equivalente de Et_2O (250 ml), se lavó con agua (2 x 250 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 30% EtOAc/hexanos como eluyente para dar (Z)-(3-etiloxiraniol)-metanol (4,86 g, 82%) en la forma de un aceite amarillo pálido. TLC: 40% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,86 (dd, 1H, $J = 12,1$ Hz, 4,0 Hz), 3,67 (dd, 1H, $J = 6,8$ Hz, 4,0 Hz), 3,17 (ddd, 1H, $J = 4,1$ Hz, 4,3 Hz, 6,8 Hz), 3,01 (ddd, 1H, $J = 4,3$ Hz, 6,4 Hz, 6,4 Hz), 1,46-1,71 (m, 2H), 1,04 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz). Lit. ref: C. Arnold; W. Stefan; Y. A. Yse; S. H. Dieter Liebigs Annalen der Chemie 1987: 7, 629,



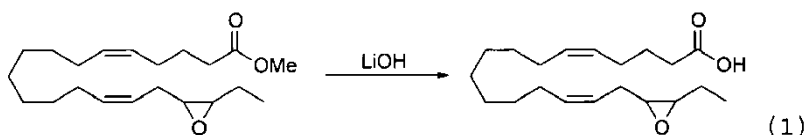
Una disolución de tetrabromuro de carbono (10,8 g, 32,64 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agitó en una disolución a -10°C de trifenilfosfina (8,6 g, 32,94 mmol) y el epoxi alcohol anterior (2,8 g, 27,45 mmol) en CH_2Cl_2 seco (100 ml) bajo atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla de reacción se lavó con agua (75 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y todos los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 5% EtOAc/hexanos como eluyente para dar (Z)-2-bromometil-3-etiloxirano (2,92 g, 65%) en la forma de un aceite incoloro. TLC: 20% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,6$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,49-3,53 (dd, 1H, $J = 4,9$, 9,3 Hz), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,08 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).



Se añadió lentamente *n*-BuLi (1,8 ml de una disolución 2,5 M hexanos, 4,48 mmol) a una disolución a -70°C de ácido pentadeca-5,14-diinoico (0,5 g, 2,14 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) y HMPA (8 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó a -75°C durante 30 min, luego se dejó calentar hasta 0°C durante 2 h. Después de 1 h a 0°C, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a -72°C y se introdujo una disolución de (Z)-2-bromometil-3-etiloxirano (0,46 g, 2,56 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado, acuoso (10 ml), se agitó durante 20 min, y luego se extrajo con éter (3 × 75 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (2 × 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 5% MeOH/éter, se enfrió hasta 0°C, y se trató con un exceso de diazometano etéreo hasta que el color amarillo persistió durante 10 min. Después de 1 h, todos los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 5% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-[(Z)-3-etiloxirani]hexadeca-5,14-diinoato de metilo (0,39 g, 56%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,5; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (s, 3H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,41 (t, 2H, J = 7,3), 2,08-2,26 (m, 7H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,22-1,64 (m, 12H), 1,05 (t, 3H, J = 7,6 Hz). Lit. ref: J. R. Falck; P. S. Kumar; Y. K. Reddy; G. Zou; J. H. Capdevila Tetrahedron Lett. 2001: 42, 7211.



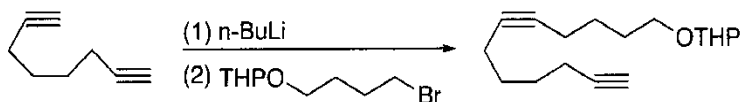
[0101] Se añadió NaBH₄ (33 mg, 0,88 mmol) en porciones a una disolución en agitación de tetrahidrato de acetato de níquel (II) (190 mg, 0,76 mmol) en etanol absoluto (5 ml) bajo un manto de hidrógeno (1 atm). Después de 15 min, se añadió etilendiamina recién destilada (200 mg, 3,24 mmol) seguida de una disolución de 16-[(Z)-3-etiloxirani]hexadeca-5,14-diinoato de metilo (360 mg, 1,08 mmol) en etanol absoluto (5 ml). La mezcla heterogénea se mantuvo a temperatura ambiente durante 90 min, luego se diluyó con éter (15 ml), y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. La torta del filtro se lavó con éter (3 × 5 ml). Los filtrados etéreos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar 16-[(Z)-3-etiloxirani]hexadeca-5(Z),14(Z)-dienoato de metilo (0,35 g, 97%) como un aceite incoloro lo suficientemente puro para usar en la etapa siguiente sin purificación. TLC: 20% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,6; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,24-5,54 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 2,82-2,92 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,29 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 6H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 10H), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 174,24, 133,12, 130,16, 128,62, 124,12, 58,6, 56,8, 51,96, 33,72, 29,91, 29,84, 29,58, 29,46, 27,54, 27,48, 26,84, 26,43, 25,06, 21,21, 10,08,



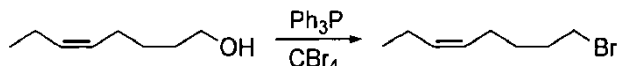
Se añadió LiOH (1 ml, disolución acuosa 2 M) a una disolución a 0°C de 16-[(Z)-3-etiloxirani]hexadeca-5(Z),14(Z)-dienoato de metilo (90 mg, 0,266 mmol) en THF (8 ml) y H₂O desionizada (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, el pH se ajustó hasta 4 con ácido oxálico acuoso 1 M, y se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 25% EtOAc/hexanos como eluyente para dar ácido 16-[(Z)-3-etiloxirani]hexadeca-5(Z),14(Z)-dienoico (82 mg, 92%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,3; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,26-5,51 (m, 4H), 2,88-2,98 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,35 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,13-2,20 (m, 1H), 1,96-2,11 (m, 6 H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,22-1,37 (m, 10H), 1,05 (t, 3H, J = 7,51); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 179,96, 133,02, 131,87, 128,40, 123,97, 58,85, 57,73, 33,86, 30,04, 29,96, 29,94, 29,88, 29,81, 27,64, 27,42, 26,81, 26,24, 24,86, 21,28, 10,81.

Ejemplo de referencia 2:

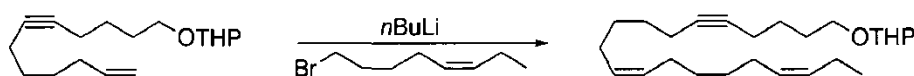
45 Síntesis de ácido (5Z,11Z)-16-(3-etiloxirano-2-il)hexadeca-5,11-dienoico (2)



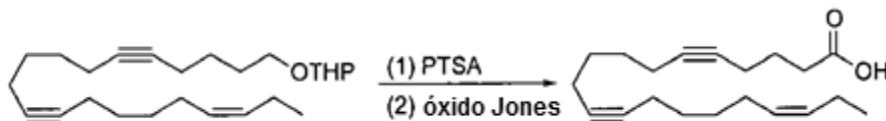
Se alquiló oct-1,7-diino (9,0 g, 84,9 mmol; G F Smith) con 2-(4-bromobutoxi)-tetrahidropiran (15 g, 63,68 mmol) como se describió anteriormente para la síntesis de 2-(pentadeca-5,14-diiniloxi)tetrahidropiran para dar 2-(dodeca-5,11-diiniloxi)tetrahidropiran (10,85 g, 65%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,6$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,57 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 6H), 1,93 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 1,46-1,72 (m, 14 H).



Una disolución de tetrabromuro de carbono (10,8 g, 32,94 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se agitó en una disolución a 0°C de trifenilfosfina (8,6 g, 32,94 mmol) y oct-5(Z)-en-1-ol (2,8 g, 14,06 mmol) en CH_2Cl_2 seco (100 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla de reacción se lavó con agua (75 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y todos los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por destilación fraccionada para dar 8-bromo-oct-3(Z)-eno (2,01 g, 75%) en la forma de un aceite amarillo ligero. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,7$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,26-5,45 (m, 2H), 3,42 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,98-2,22 (m, 4H), 1,63-1,82 (m, 2H), 1,46-1,54 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz). Lit. ref: R. M. Seifert J. Agric. Food Chem. 1981: 29, 647.

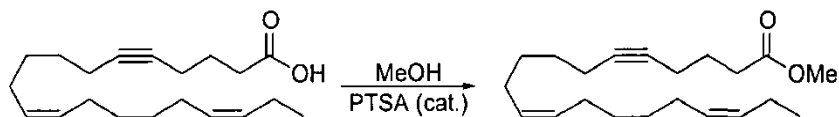


Se sometieron a reacción $n\text{-BuLi}$ (disolución 2,5 M en hexanos, 20,65 mmol), 2-(dodeca-5,11-diiniloxi)tetrahidropiran (4,5 g, 17,2 mmol) y 8-bromo-oct-3(Z)-eno (4,1 g, 21,5 mmol) como se describió anteriormente para la síntesis de 2-(pentadeca-5,14-diiniloxi)tetrahidropiran para dar 2-[eicos-17(Z)-ene-5,11-diiniloxi]tetrahidropiran (4,15 g, 65%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,6$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,26-5,41 (m, 2H), 4,58 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 8H), 1,92-2,04 (m, 4H), 1,62-1,86 (m, 4H), 1,39-1,69 (m, 14H), 0,94 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).



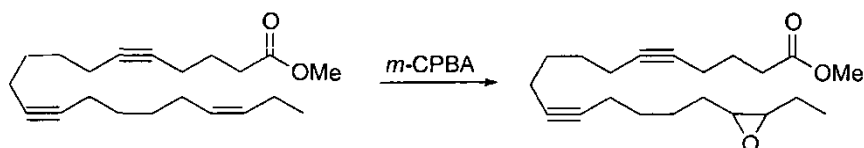
25 Una disolución de 2-[eicos-17(Z)-ene-5,11-diiniloxi]tetrahidropiran (1,3 g, 3,49 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (50 mg; PTSA) en MeOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente para dar eicosa-17(Z)-ene-5,11-diin-1-ol (925 mg, 92%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,35$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,27-5,42 (m, 2H), 3,66 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 2,00-2,19 (m, 12H), 1,43-1,72 (m, 12H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz).

30 Se añadió lentamente reactivo de Jones (5 ml de una disolución acuosa 10 N) en acetona (10 ml) a una disolución en agitación a -40°C de eicosa-17(Z)-eno-5,11-diin-1-ol (1,0 g, 3,47 mmol) en acetona (50 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó hasta -10°C , se mantuvo a esta temperatura durante 3 h, luego se inactivó con exceso (5 equiv) de isopropanol. Las sales de cromo verde se eliminaron por filtración, la torta del filtro se lavó con acetona, y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna SiO_2 usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente para dar ácido eicosa-17(Z)-eno-5,11-diinoico (920 mg, 88%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,35$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,24-5,41 (m, 2H), 2,41 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz), 2,10-2,19 (m, 8H), 1,98-2,09 (m, 4H), 1,75-1,81 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz).

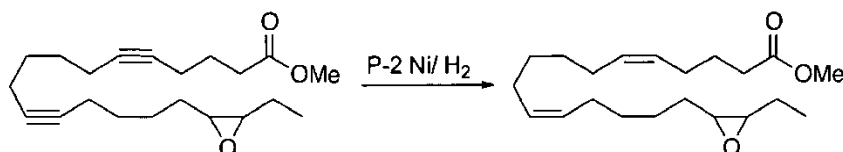


40 Una disolución de ácido eicosa-17(Z)-eno-5,11-diinoico (0,8 g, 2,63 mmol) y PTSA (20 mg) en MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h, luego se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 3% EtOAc/hexanos como eluyente para dar eicos-17(Z)-eno-5,11-diinoato de metilo (682 mg, 82%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,60$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,27-5,42

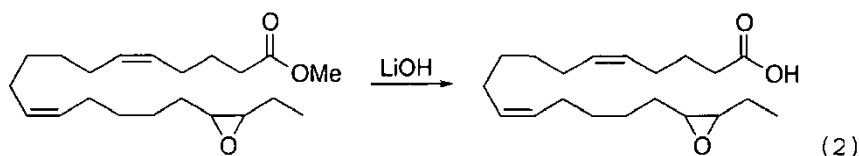
(m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,43 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,12-2,21 (m, 8H), 1,99-2,09 (m, 4H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,42-1,58 (m, 8H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz).



- 5 Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (1,6 g, 4,76 mmol; *m*-CPBA) a una disolución a 0°C de eicosa-17(*Z*)-eno-5,11-diinoato de metilo (1,15 g, 3,66 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (25 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado, acuoso (2 × 25 ml), salmuera (2 × 25 ml), agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 5% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-[(*Z*)-3-etiloxiranil]hexadeca-5,11-diinoato de metilo (990 mg, 82%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,67 (s, 3H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,42 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,14-2,23 (m, 8H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,42-1,61 (m, 12H), 1,03 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz).



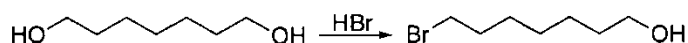
- 15 Se sometió 16-[(*Z*)-3-etiloxiranil]hexadeca-5,11-diinoato de metilo (250 mg, 0,75 mmol) a semi-hidrogenación como se describió anteriormente para la síntesis de 16-[(*Z*)-3-etiloxiranil]hexadeca-5(*Z*),11(*Z*)-diinoato de metilo para dar 16-[(*Z*)-3-etiloxiranil]hexadeca-5(*Z*),11(*Z*)-diinoato de metilo (246 mg, 98%) como un aceite incoloro. TLC: 20% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,65$; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,27-5,42 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,83-2,93 (m, 2H), 2,30 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,92-2,09 (m, 8H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,25-1,58 (m, 12H), 1,03 (t, 3H, $J = 7,7$ Hz); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 174,45, 131,24, 130,04, 129,68, 128,88, 58,30, 56,75, 51,65, 33,63, 29,92, 29,76, 27,94, 29,74, 27,36, 26,86, 26,52, 25,54, 21,36, 10,89. Lit. ref: J. R. Falck; L. M. Reddy; Y. K. Reddy; M. Bondlela; U. M. Krishna; Y. Ji; J. Sun.; J. K. Liao *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003: 13, 4011.



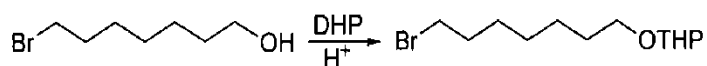
- 25 Se hidrolizó 16-[(*Z*)-3-etiloxiranil]hexadeca-5(*Z*),11(*Z*)-diinoato de metilo (0,25 g, 0,74 mmol) como se describió anteriormente para ácido 16-[(*Z*)-3-etiloxiranil]hexadeca-5(*Z*),11(*Z*)-dienoico para dar ácido 16-[(*Z*)-3-etiloxiranil]hexadeca-5(*Z*),11(*Z*)-dienoico (222 mg, 93%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,28-5,40 (m, 4H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,97-2,12 (m, 8H), 1,63-1,74 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 12H), 1,02 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ 180,06, 131,75, 130,03, 129,77, 128,66, 58,86, 57,87, 33,93, 29,93, 29,84, 29,81, 27,89, 27,68, 26,41, 26,36, 24,83, 21,26, 10,84.

Ejemplo de referencia 3:

Síntesis de ácido (8*Z*,14*Z*)-16-(3-etiloxirano-2-il)hexadeca-8,14-dienoico (3)

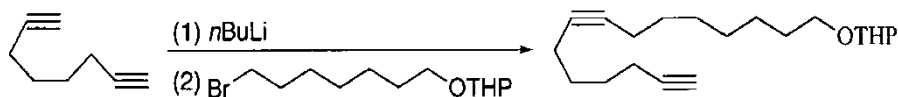


- 35 Se calentaron heptano-1,7-diol (36,0 g, 272 mmol; Alfa Aesar) y HBr ac. al 48% (38 ml) a reflujo en benceno (400 ml) con eliminación de agua usando un aparato Dean-Stark. Después de 12 h, todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando un gradiente de 10-30% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 7-bromoheptan-1-ol (26,22 g, 62%) en la forma de un aceite incoloro. TLC: 50% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,4$; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,61 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,39 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,30-1,46 (m, 6H).



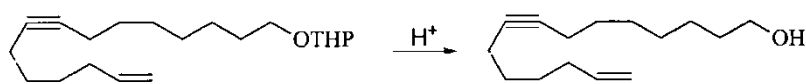
Se protegió 7-bromoheptano-1-ol (11,0 g, 56,7 mmol) anterior como su THP éter como se describió previamente para dar 2-(7-bromoheptiloxi)tetrahydro-2H-piran (14,50 g, 92%) en la forma de un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,58 (m, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,84-3,88 (m, 1H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 3H), 1,80-1,81 (m, 2H), 1,30-1,62 (m, 14 H).

5



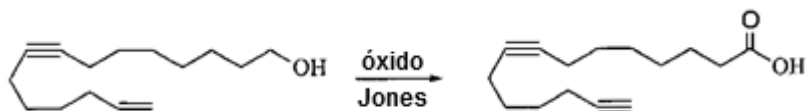
Se alquiló oct-1,7-diino (6,3 g, 59,3 mmol) con 2-(7-bromoheptiloxi)tetrahydro-2H-piran (11 g, 39,56 mmol) como se describió previamente para dar 2-(pentadeca-8,14-diiniloxi)tetrahydro-2H-piran (7,82 g, 64%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,6$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,57 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,14-2,20 (m, 6H), 1,93 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,46-1,72 (m, 20 H)

10



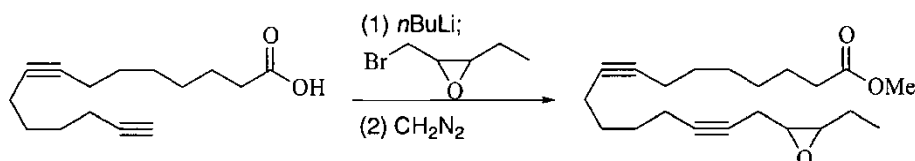
Se escindió 2-(pentadeca-8,14-diiniloxi)tetrahydro-2H-piran (5 g, 16,45 mmol) usando ácido p-toluenosulfónico (60 mg) en MeOH (100 ml) como se describió anteriormente y el producto se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente para dar pentadeca-8,14-diin-1-ol (3,26 g, 90%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,35$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,63 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 2,10-2,18 (m, 6H), 1,93 (t, 1H, $J = 2,6$ Hz), 1,24-1,62 (m, 14 H).

15



La oxidación de pentadeca-8,14-diin-1-ol (3,0 g, 13,69 mmol) usando reactivo de Jones como se describió anteriormente, y la cromatografía en columna de SiO_2 usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente proporcionó ácido pentadeca-8,14-diinoico (2,80 g, 87%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,33$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,10-2,18 (m, 6H), 1,93 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H), 1,55-1,67 (m, 6H), 1,33-1,49 (m, 6H).

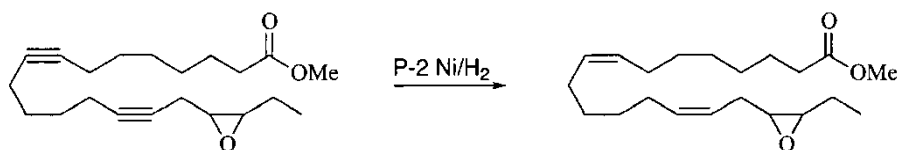
20



25

Se alquiló ácido pentadeca-8,14-diinoico (0,80 g, 3,42 mmol) con (Z)-2-(bromometil)-3-etiloxirano (0,74 g, 4,10 mmol) y se esterificó usando diazometano como se describió previamente para dar 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-5,14-diinoato de metilo para dar 16-[(Z)-3-etiloxiran-2-il]hexadeca-8,14-diinoato de metilo (658 mg, 58%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65 (s, 3H), 3,07-3,12 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,32-2,50 (m, 1H), 2,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,08-2,25 (m, 6 H), 1,25-1,65 (m, 14H), 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

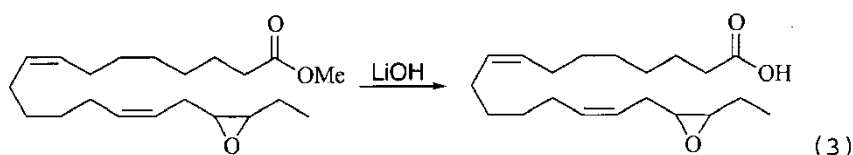
30



35

Se sometió 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-8,14-diinoato de metilo al procedimiento de semi-hidrogenación anteriormente indicado para dar 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-8(Z),14(Z)-dienoato de metilo (97%) como un aceite incoloro. TLC: 20% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,55$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,56 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 2H), 2,25-2,42 (m, 1H), 2,28 (t, 2 H, $J = 7,33$ Hz), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 6H), 1,52-1,64 (m, 4H), 1,26-1,39 (m, 10H), 1,03 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,30, 132,60, 129,99, 129,84,

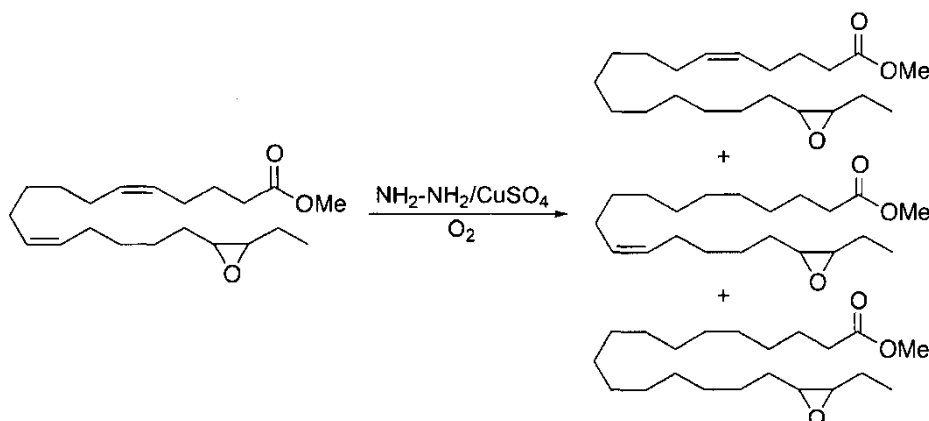
124,13, 58,40, 56,73, 51,51, 34,17, 29,66, 29,47, 29,30, 29,18, 29,03, 27,46, 27,27, 27,20, 26,28, 25,05, 21,21, 10,76.



5 Se hidrolizó 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-8(Z),14(Z)-dienoato de metilo como se describió precedentemente para dar ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-8(Z),14(Z)-dienoico (93%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,53 (m, 4H), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,33 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,94-2,08 (m, 6H), 1,52-1,64 (m, 4H), 1,30-1,38 (m, 10H), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 180,06, 132,54, 130,03, 130,01, 125,03, 58,87, 57,73, 34,16, 29,86, 29,74, 29,71, 29,52, 29,45, 27,84, 27,67, 27,42, 26,33, 24,75, 21,48, 10,82.

10 Ejemplo de referencia 4:

Síntesis de ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-11(Z)-enoico (4), 16-[(Z)-3-ácido etiloxiranil]hexadec-5(Z)-enoico (7) y ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadecanoico (8)

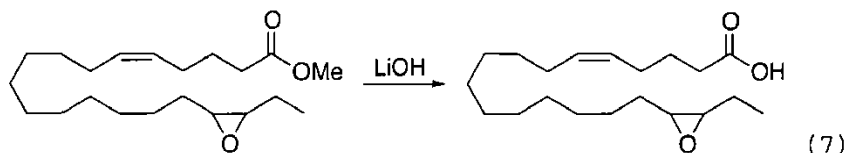


15 Una corriente de aire seco se pasó por una disolución en agitación de hidrato de hidrazina (400 mg, 12 mmol, 20 equiv), 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-5(Z),11(Z)-dienoato de metilo (200 mg, 0,60 mmol) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mg) en etanol (5 ml). La corriente de aire se pasó por EtOH hasta saturar con etanol y se saturó con etanol y se ayudó a mantener el volumen de la reacción. Después de 12 h, la mezcla de reacción se pasó por un lecho corto de gel de sílice, y la torta del filtró se lavó con diclorometano (3×10 ml). Los filtrados combinados se secaron al vacío sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se resolvió en sus componentes mediante PTLC impregnado con AgNO_3 usando 2% CH_2Cl_2 /benceno: $R_f \approx 0,2, 0,4, 0,55$ y $0,85$ para dar 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-5(Z),11(Z)-dienoato de metilo, 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-11(Z)-enoato de metilo, 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-5(Z)-enoato de metilo y 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadecanoato de metilo, respectivamente, y se aisló en una relación de 2:3:3:2, respectivamente. Lit. ref. E. J. Corey; T. M. Eckrich Tetrahedron Lett. 1984: 25, 2415.

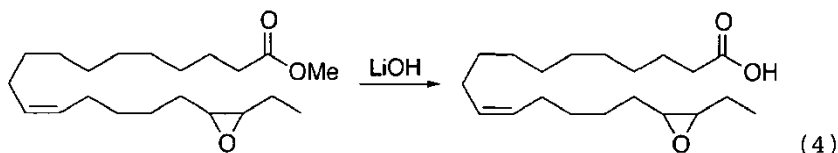
25 [0124] 16-[(Z)-3-Etiloxiranil]hexadec-5(Z)-enoato de metilo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,27-5,42 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,96-2,08 (m, 4H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,45-1,58 (m, 4H), 1,21-1,36 (m, 16H), 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,45, 131,88, 128,63, 58,64, 57,87, 51,96, 33,88, 29,99, 29,86, 29,74, 29,46, 27,98, 27,76, 26,88, 26,72, 25,88, 21,32, 10,48.

30 16-[(Z)-3-Etiloxiranil]hexadec-11(Z)-enoato de metilo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 5,25-5,35 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,79-2,89 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,93-2,04 (m, 4H), 1,19-1,60 (m, 22H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 174,48, 130,41, 129,54, 58,54, 57,45, 51,62, 34,27, 29,92, 29,81, 29,67, 29,63, 29,47, 29,46, 29,34, 27,80, 27,42, 27,27, 26,42, 25,14, 10,82.

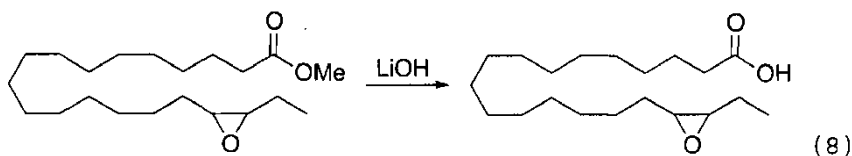
16-[(Z)-3-Etiloxiranil]hexadecanoato de metilo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,67 (s, 3H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,31 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 1,42-1,65 (m, 6H), 1,22-1,34 (m, 24H), 1,04 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



- 5 Se hidrolizó 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-5(Z)-enoato de metilo como se describió anteriormente para proporcionar ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-5(Z)-enoico (7, 92%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,27-5,43 (m, 2H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,95-2,11 (m, 4H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 4H), 1,22-1,36 (m, 16H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 179,42, 131,54, 128,40, 60,08, 58,75, 57,73, 34,59, 31,86, 29,86, 29,74, 29,71, 29,45, 27,84, 27,42, 26,81, 26,64, 24,85, 21,28, 15,47, 10,81.



- 10 Se hidrolizó 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-11(Z)-enoato de metilo como se describió anteriormente para proporcionar ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-11(Z)-enoico (4, 92%) como un aceite incoloro. TLC: SiO_2 , 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,28-5,40 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,96-2,04 (m, 4H), 1,02-1,62 (m, 22H), 1,01 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 180,10, 130,45, 129,57, 58,74, 57,67, 34,27, 29,92, 29,81, 29,66, 29,60, 29,46, 29,43, 29,25, 27,76, 27,43, 27,28, 26,41, 24,89, 21,27, 10,81.



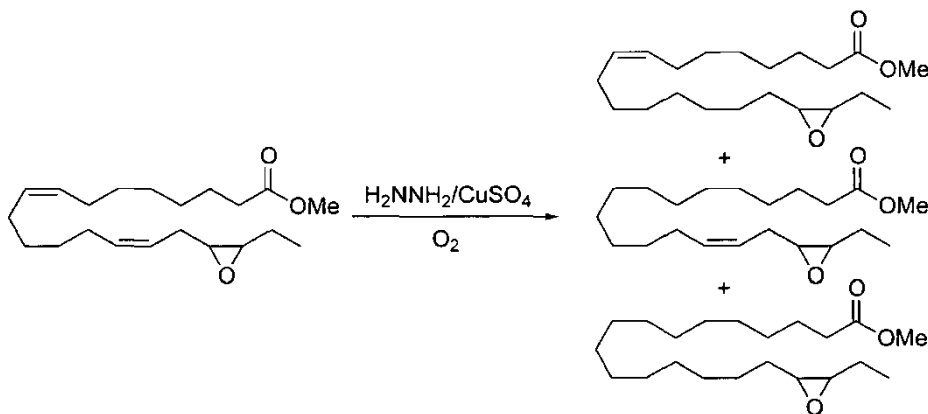
- 15 Se hidrolizó 16-[(Z)-3-etiloxiranil] hexadecanoato de metilo como se describió anteriormente para proporcionar ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadecanoico (8, 94%) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 62,1-62,5°C, TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,35$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,86-2,94 (m, 2H), 2,34 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,46-1,65 (m, 30H), 1,04 (t, 3H, $J = 7,35$ Hz); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 180,04, 58,83, 57,47, 34,24, 30,06, 30,03, 29,92, 29,81, 29,66, 29,60, 29,46, 29,43, 29,25, 27,76, 27,43, 27,28, 26,41, 24,89, 21,27, 10,89.

- 20 Resolución enantiomérica de 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-11(Z)-enoato de metilo por HPLC quiral

La cromatografía de 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-11(Z)-enoato de metilo, usando una columna Chiralcel[®] OJ-H (250 × 4,6 mm) con hexano/*i*PrOH (99,7:0,3) a un caudal de 1 ml/min, detector uv a 195 nm, proporcionó el enantiómero R,S- ($R_t = 15,17$ min) y el enantiómero S,R ($R_t = 17,68$ min). Separación preparativa: columna Chiralcel[®] OJ-H (250 × 20 mm) usando hexano/*i*PrOH (99,5:0,5) a un caudal de 8 ml/min, detector uv a 195 nm, inyectando 7 mg/100 μl en fase móvil.

- 25 Ejemplo de referencia 5:

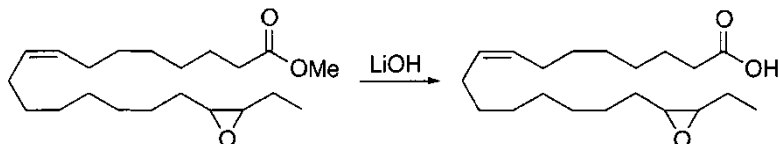
Síntesis de ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-14(Z)-enoico (5), 16-[(Z)-3-ácido etiloxiranil]hexadec-8(Z)-enoico (6) y ácido 16-[(Z)-etiloxiranil]hexadec-14(Z)-enoico (8)



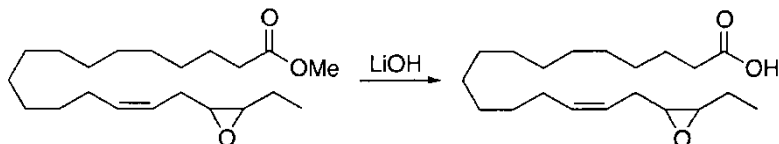
- 30 Se redujo parcialmente 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-8(Z),14(Z)-dienoato de metilo usando diimida como se describió anteriormente. PTLC impregnado con AgNO_3 usando 2% CH_2Cl_2 /benceno: $R_f \approx 0,2$, 0,5, 0,6 y 0,85 para 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadeca-8(Z),14(Z)-dienoato de metilo, (Z)-16-(3-etiloxiranil)hexadec-14(Z)-enoato de metilo, 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-8(Z)-enoato de metilo y 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadecanoato de metilo, respectivamente, aislado en una relación de 2:3:3:2, respectivamente.

16-[(Z)-3-Etiloxiranil]hexadec-8(Z)-enoato de metilo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,35 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,84-2,91 (m, 2H), 2,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,97-2,08 (m, 4H), 1,47-1,64 (m, 4H), 1,22-1,39 (m, 18H), 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

5 16-[(Z)-Etiloxiranil]hexadec-14(Z)-enoato de metilo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,35-5,53 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,12-2,95 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 2H), 1,48-1,64 (m, 4H), 1,20-1,34 (m, 18H), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) 174,62, 132,86, 123,86, 58,84, 56,92, 51,76, 34,48, 29,96, 29,89, 29,84, 29,79, 29,74, 29,68, 29,66, 29,59, 29,57, 27,76, 26,36, 25,17, 21,33, 10,07.



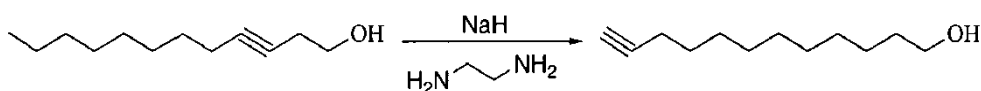
10 Se hidrolizó 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-8(Z)-enoato de metilo como se describió anteriormente para proporcionar ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil]hexadec-8(Z)-enoico (6, 91%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,33$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,34-5,40 (m, 2H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,36 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,01-2,05 (m, 4H), 1,22-1,65 (m, 22H), 1,07 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 180,08, 130,52, 129,66, 58,54, 57,47, 34,23, 29,81, 29,61, 29,56, 29,36, 29,16, 29,13, 29,07, 28,86, 27,53, 26,78, 26,61, 24,49, 21,46, 10,78.



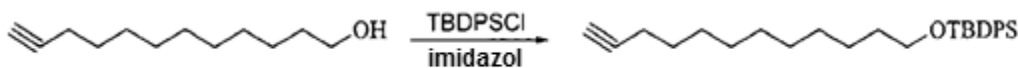
15 Se hidrolizó 16-[(Z)-3-etiloxiranil] hexadec-14(Z)-enoato de metilo como se describió anteriormente para proporcionar ácido 16-[(Z)-3-etiloxiranil] hexadec-14(Z)-enoico (5, 90%). TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,32$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5,36-5,59 (m, 2H), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,99-2,06 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,20-1,35 (m, 18H), 1,04 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 180,04, 133,06, 123,96, 58,46, 57,42, 34,12, 30,04, 30,01, 30,00, 29,98, 29,84, 29,96, 29,92, 29,89, 29,87, 27,88, 26,38, 25,01, 21,27, 10,92.

Ejemplo 6:

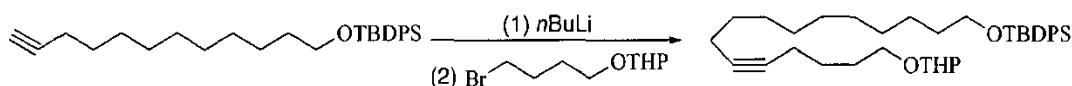
Síntesis de ácido 16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enoico (11)



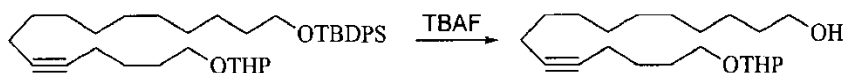
25 Se añadió NaH (7,5 g, dispersión en aceite al 60%, 326 mmol) en porciones a una disolución en agitación a 0°C de dodec-3-in-1-ol (10,0 g, 54,95 mmol; GF Smith) en etilendiamina (40 ml). Después de 1 h, la temperatura se elevó hasta 70°C . Después de otras 8 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C , se inactivó cuidadosamente con agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con éter (3×60 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (100 ml). El lavado acuoso se re-extrajo con éter (3×60 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna usando 10% EtOAc/hexanos proporcionó dodec-10-in-1-ol (7,4 g, 74%) contaminado con 3-5% de otros regioisómeros. TLC: 30% EtOAc/hexano, $R_f \approx 0,4$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,66 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,14-2,21 (m, 2H), 1,93 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 1,20-1,63 (m, 16H). Lit. ref: R. V. Novikov; A. A. Vasil'ev; I. A. Balova Russ. Chem. Bull., Internat. Ed. 2005: 54, 1043-1045.



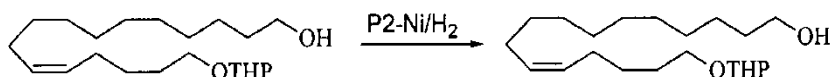
35 Se añadió lentamente cloruro de terc-butildifenilsililo (TBDPSCI, 8,70 g, 31,65 mmol) a una disolución a 0°C de dodec-11-in-1-ol (4,80 g, 26,37 mmol) e imidazol (3,23 g, 47,47 mmol) en diclorometano anhidro (100 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se lavó con agua (75 ml), salmuera (50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 3% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 12-(terc-butildifenilsililo)hexadec-1-ino (9,75 g, 88%) como un aceite incoloro. TLC: 6% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,7$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,65-7,68 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 6H), 3,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,18 (dt, $J = 7,0, 2,4$ Hz, 2H), 1,94 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 1,20-1,60 (m, 16H), 1,04 (s, 9H).



5 La alquilación de 12-(*tert*-butildifenilsililo)dodec-1-ino con 2-(4-bromobutoxi) tetrahidropiran, como se describió anteriormente, proporcionó *tert*-butildifenil-[16-(tetrahidropiran-2-ilo)hexadec-11-ino]ilo silano (66%) como un aceite incoloro que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. TLC: 10% EtOAc/hexano, $R_f \approx 0,5$.



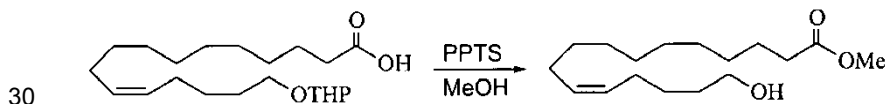
10 Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (3,14 g, 12,5 ml de una disolución 1 M en THF, 12,50 mmol) a una disolución del *tert*-butildifenil-[16-(tetrahidropiran-2-ilo)hexadec-11-ino]ilo silano bruto anteriormente mencionado (6 g, 10,42 mmol) en THF (150 ml) bajo atmósfera de argón. Después de 5 h, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl saturado, acuoso (5 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (75 ml). La capa acuosa se re-extrajo con éter (2×75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 5-10% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo)hexadec-11-ino-1-ol (3,17 g, 80% general) como un aceite incoloro. TLC: 40% EtOAc/hexanos. $R_f \approx 0,4$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4,57-4,59 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 4H), 1,20-1,80 (m, 26H).



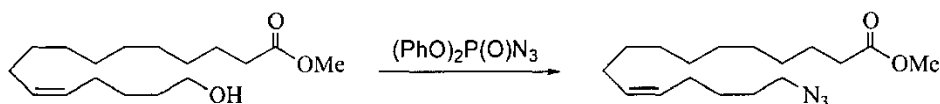
20 La semi-hidrogenación de 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo)hexadec-11-ino-1-ol como se describió anteriormente proporcionó 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo)hexadec-11(*Z*)-eno-1-ol (99%) como un aceite incoloro. TLC: 20% EtOAc/hexano, $R_f = 0,30$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,33-5,37 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,73-3,77 (m, 1H), 3,65 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 3,46-3,53 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 4H), 1,20-1,83 (m, 26H).



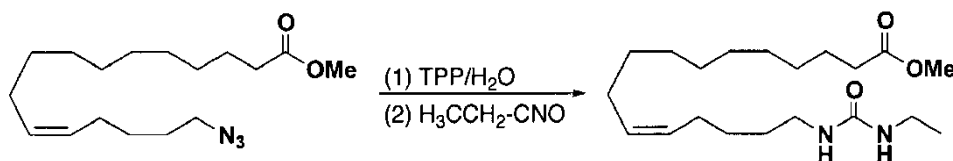
25 La oxidación Jones de 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo)hexadec-11(*Z*)-eno-1-ol como se describió anteriormente proporcionó ácido 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo)hexadec-11(*Z*)-enoico (68%) como un aceite incoloro. TLC: SiO_2 , 40% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,33-5,37 (m, 2H), 4,56-4,58 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 2,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,97-2,09 (m, 4H), 1,20-1,84 (m, 24H).



35 Una disolución de ácido 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo)hexadec-11(*Z*)-enoico (2,1 g, 5,93 mmol) y PTSA (50 mg) en MeOH (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 h, luego se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-hidroxihexadec-11(*Z*)-enoato de metilo (1,42 g, 83%) como un aceite incoloro. TLC: 20% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,35$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,33-5,37 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,97-2,08 (m, 4H), 1,21-1,64 (m, 18H).

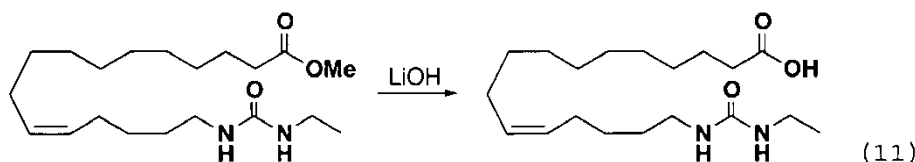


Se añadió gota a gota diisopropil azodicaboxilato (DIAD; 1,15 g, 5,70 mmol,) a una disolución a -20°C de trifenilfosfina (1,49 g, 5,70 mmol) en THF seco (30 ml) bajo atmósfera de argón. Después de agitar durante 10 min, se añadió una disolución de 16-hidroxihexadec-11(Z)-enoato de metilo (1,35 g, 4,75 mmol) en THF anhidro (5 ml). Después de 30 min a -20°C , la mezcla de reacción se calentó hasta 0°C y se añadió gota a gota difenilfosforil azida (DPPA, 1,38 g, 5,70 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, la reacción se inactivó con agua (3 ml), se diluyó con éter (50 ml) y se lavó con salmuera (40 ml). La capa acuosa se re-extrajo con éter (2×30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 5% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-azidohexadec-11(Z)-enoato de metilo (1,14 g, 78%) en la forma de un aceite amarillo ligero (contaminado con un poco de impureza DIAD). TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,45$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,31-5,43 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,97-2,10 (m, 4H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,15-1,48 (m, 14H). Lit. ref.: C. M. Afonso; M. T. Barros; L. S. Godinho; C. D. Maycock *Tetrahedron* 1994: 50, 9671.



Se añadió trifenilfosfina (1,15 g., 4,41 mmol) a una disolución a temperatura ambiente de 16-azidohexadec-11(Z)-enoato de metilo (1,05 g., 3,4 mmol) en THF (25 ml). Después de 2 h, se añadió agua (200 μL) y se siguió agitando por otras 8 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (25 ml). Las capas acuosas se re-extrajeron con EtOAc (2×30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a presión reducida y se secaron además en alto vacío durante 4 h. El 16-aminohexadec-11(Z)-enoato de metilo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Lit. ref.: S. Chandrasekhar; S. S. Sultana; N. Kiranmai; Ch. Narsihmulu *Tetrahedron Lett.* 2007: 48, 2373.

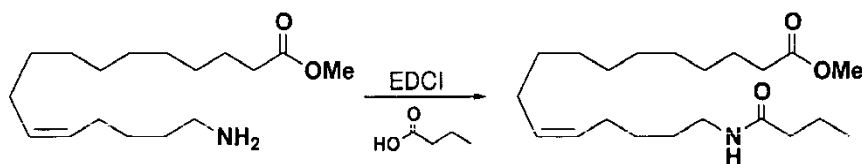
Se añadió isocianato de etilo (60 mg, 0,85 mmol) a una disolución a temperatura ambiente del 16-aminohexadec-11(Z)-enoato de metilo bruto anteriormente mencionado (200 mg, 0,71 mmol) en THF seco (20 ml). Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 30% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (223 mg, 86%) en la forma de un aceite incoloro espeso. TLC: 50% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,23-5,38 (m, 2H), 5,08 (s a, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,09-3,20 (m, 4H), 2,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,93-2,04 (m, 4H), 1,20-1,62 (m, 18H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174,72, 130,53, 129,45, 51,70, 40,47, 35,26, 34,32, 30,24, 29,91, 29,66, 29,60, 29,46, 29,34, 27,43, 27,27, 27,12, 25,15, 15,80. Lit. ref.: V. Papesch; E. F. Schroeder *J. Org. Chem.* 1951: 16, 1879.



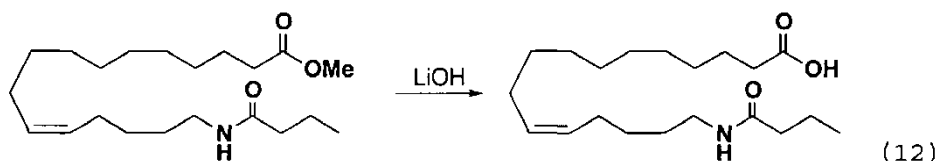
Se hidrolizó 16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo como se describió anteriormente para dar ácido 16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enoico (82%) obtenido en la forma de un polvo blanco. M.P.: $83,1-83,3^{\circ}\text{C}$. TLC: SiO_2 , 75% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,26-5,42 (m, 2H), 4,89 (s a, 1H), 3,06-3,24 (m, 4H), 2,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,97-2,08 (m, 4H), 1,22-1,64 (m, 18H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 179,72, 130,79, 129,35, 40,99, 35,66, 34,45, 29,70, 29,67, 29,24, 29,12, 28,99, 27,26, 27,14, 27,04, 24,97, 15,50.

Ejemplo 7:

Síntesis de ácido 16-(butirilamino)hexadec-11(Z)-enoico (12)



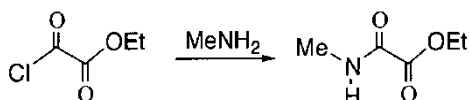
Se añadieron ácido butírico (100 mg, 1,10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (145 mg, 1,10 mmol; HOBT) y diisopropiletilamina (150 mg, 1,10 mmol; DIPEA) a una disolución en agitación del 16-aminohexadec-11(Z)-enoato de metilo bruto previamente descrito (240 mg, 0,85 mmol) en DMF anhidro (20 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de 5 min, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (210 mg, 1,10 mmol; EDCI) en la forma de un sólido. Después de agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). Las capas acuosas combinadas se re-extrajeron con EtOAc (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 30% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-(butirilamino)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (246 mg, 82%) como un aceite viscoso. TLC: 50% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,5; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,58 (s a, 1H), 5,26-5,40 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,19-3,26 (m, 2H), 2,25-2,31 (m, 2H), 2,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,95-2,08 (m, 4H), 1,22-1,66 (m, 18H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 174,61, 173,26, 130,71, 129,31, 51,67, 39,60, 38,99, 34,32, 29,90, 29,66, 29,60, 29,50, 29,45, 29,34, 27,43, 27,21, 27,01, 25,15, 19,46, 13,98, Lit. ref.: J. Cesar; M. S. Dolenc Tetrahedron Lett. 2001, 42, 7099.



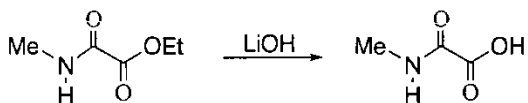
Se hidrolizó 16-(butirilamino)hexadec-11(Z)-enoato de metilo como se describió anteriormente para dar ácido 16-(butirilamino)hexadec-11(Z)-enoico (88%) como un sólido blanco. M.P. 99,2-99,6°C. TLC: 75% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,5; RMN de ¹H (CD₃OD, 300 MHz) δ 5,28-5,41 (m, 2H), 3,15 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,01-2,21 (m, 8H), 1,22-1,64 (m, 20H), 0,93 (t, 3H, J = 7,1 Hz); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 174,89, 130,10, 129,17, 39,07, 37,88, 29,67, 29,55, 29,49, 29,20, 28,89, 27,00, 26,95, 26,66, 26,52, 22,96, 19,31, 12,85.

Ejemplo 8:

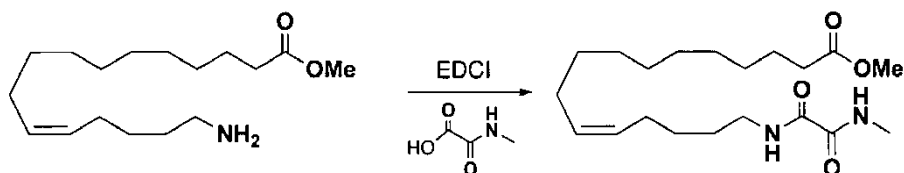
Síntesis de ácido 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11(Z)-enoico (13)



Se añadió gota a gota una disolución de metilamina (1,5 g, 23 ml de una disolución de THF 1 M, 48,38 mmol) a una disolución a -10°C de cloroacetato de etilo (5,0 g, 36,76 mmol) y trietilamina (5,6 g, 7,6 ml, 55,44 mmol) en THF seco (100 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de agitar a 0°C durante 1 h, la reacción se inactivó con agua (5 ml). Después de otros 20 min, la mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo (2 × 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 100 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 40% EtOAc/hexanos para dar ácido monoetil N-metiloxalámico (3,95 g, 82%) en la forma de un polvo blanco. TLC: 75% EtOAc/hexano, R_f ≈ 0,4; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,35 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 2,92 (d, 3H, J = 5,2 Hz), 1,37 (t, 3H, J = 7,3 Hz).



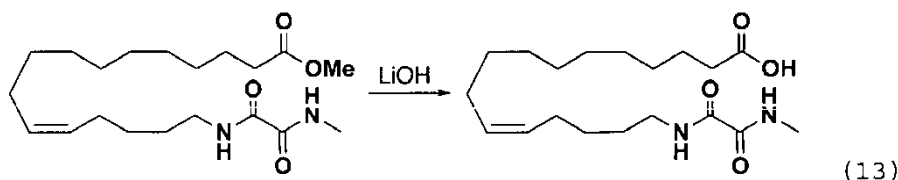
La masa obtenida (2 g, 15,26 mmol) se sometió a hidrolización en presencia de disolución de hidróxido de litio (2,0 M) en tetrahydrofurano acuoso. Tras completarse la reacción (según la TLC), toda la masa se acidificó con HCl 1N (15 ml) para llevar el P^H = 1 y luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se re-extrajo con acetato de etilo (3 × 40 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida, y la masa obtenida se lavó con hexanos/éter (1/1) para dar un sólido blanco que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.



40

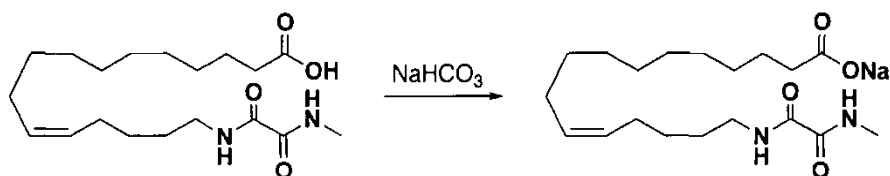
Se condensó 16-aminohexadec-11(Z)-enoato de metilo (180 mg, 0,64 mmol) con ácido 2-(metilamino)-2-oxoacético (mg, 0,77 mmol) como se describió anteriormente para dar 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (160 mg, 68%) en la forma de un sólido blanco. TLC: 100% EtOAc, $R_f \approx 0,4$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,45 (s a, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 2H), 2,90 (d, 3H, $J = 5,2$ Hz), 2,30 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,96-2,08 (m, 4H), 1,24-1,66 (m, 18H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174,60, 160,81, 159,94, 130,87, 129,08, 51,68, 39,79, 34,33, 29,91, 29,68, 29,63, 29,50, 29,46, 29,36, 29,02, 27,46, 27,08, 26,91, 26,40, 25,17.

5



Se hidrolizó 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (150 mg, 0,40 mmol) usando LiOH como se describió anteriormente para dar ácido 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11(Z)-enoico (126 mg, 89%) en la forma de un polvo blanco. M.P.: 110,2-110,6°C. TLC: 5% MeOH/ CH_2Cl_2 , $R_f \approx 0,4$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,80 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,36 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,97-2,08 (m, 4H), 1,51-1,64 (m, 4H), 1,22-1,42 (m, 14H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 177,98, 160,96, 159,93, 130,83, 129,22, 39,91, 33,91, 29,58, 29,25, 29,12, 29,01, 28,95, 27,21, 27,09, 26,93, 26,46, 24,89.

10



15

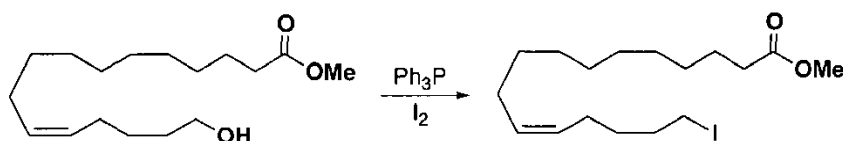
Se disolvió ácido 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11(Z)-enoico (30 mg) en agua desionizada (30 ml) y se añadió NaHCO_3 (2 g., 10 equiv) con agitación. Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadieron bioesferas Bio-Beads Bio-Rad® (SM-2, malla 20-50, 15 g). Después de agitar suavemente durante 1 h, las esferas se recogieron en un embudo de vidrio sinterizado y se lavaron con agua (150 ml), y luego se destiló la sal de las esferas lavando con etanol al 99% (200 ml). Los lavados con etanol se concentraron a presión reducida para dar 16-(2-(Metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11(Z)-enoato de sodio en la forma de un sólido amorfo blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,52-7,64 (m, 2H), 5,27-5,38 (m, 2H), 3,27 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,82 (s, 3H), 2,25 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,97-2,05 (m, 4H), 1,52-1,65 (m, 4H), 1,20-1,41 (m, 14H).

20

Ejemplo 9:

Síntesis de ácido 16-(N-Isopropilbutiramido)hexadec-11(Z)-enoico (15)

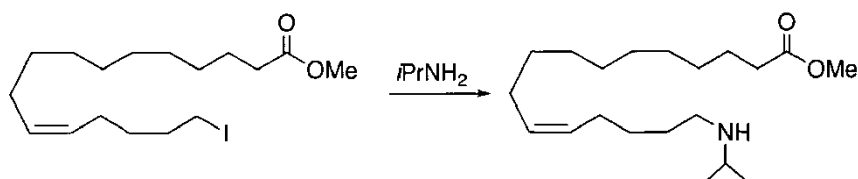
25



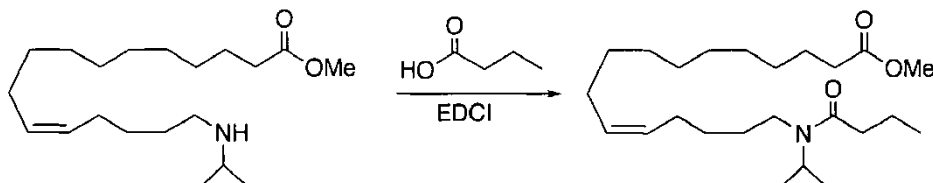
30

Se añadieron trifetilfosfina (730 mg, 2,78 mmol) e imidazol (190 mg, 2,78 mmol) a una disolución a 0°C de 16-hidroxihexadec-11(Z)-enoato de metilo (660 mg, 2,32 mmol) en THF seco (50 ml) bajo atmósfera de argón. Después de 10 min, se añadió yodo sólido (700 mg, 1,2 equiv) en porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada acuosa de bisulfito sódico (10 ml). Después de otra hora más, la disolución se lavó con agua (2 x 30 ml), se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando 10% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-yodohexadec-11(Z)-enoato de metilo (505 mg, 76%). TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,55$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,28-5,42 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,98-2,08 (m, 4H), 1,24-1,85 (m, 18H).

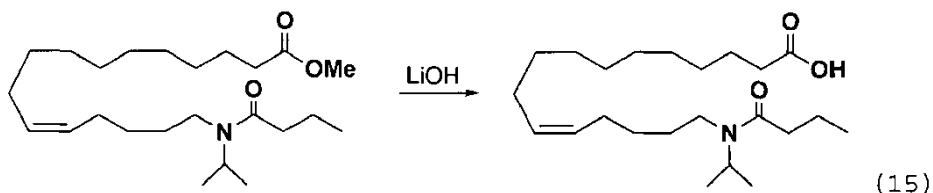
35



[0160] Se añadió isopropilamina (220 mg, 3,8 mmol) a una disolución de 16-iodohexadec-11(Z)-enoato de metilo (300 mg, 0,76 mmol) anteriormente mencionado y carbonato de potasio (320 mg) en THF (20 ml) bajo atmósfera de argón en un tubo sellado. Después de calentar a 90°C durante 10 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó y se concentró en alto vacío durante 5 h. Se usó el 16-(N-isopropilamino) hexadec-11(Z)-enoato de metilo bruto en la reacción siguiente sin purificación adicional. TLC: 20% MeOH/CH₂Cl₂, R_f ≈ 0,20; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,28-5,40 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,98-2,08 (m, 4H), 1,22-1,62 (m, 18H), 1,05 (d, 6H, J = 6,4 Hz).



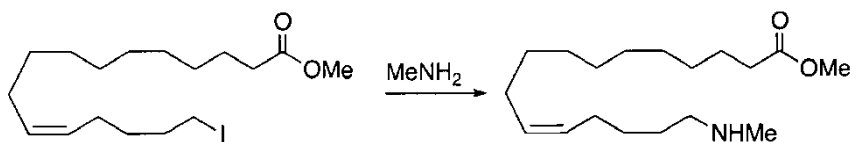
Se aciló 16-(N-isopropilamino)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (400 mg, 1,2 mmol) con ácido *n*-butírico (130 mg, 1,47 mmol) como se describió anteriormente para dar 16-(N-isopropilbutiramido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (348 mg, 74%). TLC: 50% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,30; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz, rotámeros) δ 5,28-5,42 (m, 2H), 4,61-4,67 y 3,99-4,10 (m, 1H para dos rotámeros en una relación 60/40), 3,66 (s, 3H), 3,06-3,16 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 4H), 1,20-1,72 (m, 20H), 1,17 y 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H para dos rotámeros en una relación 60/40), 0,96 y 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz para dos rotámeros en una relación 60/40).



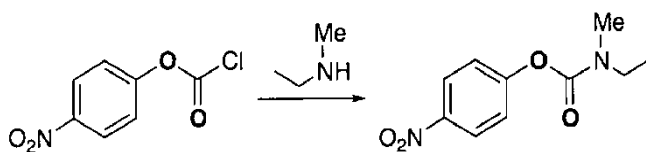
Se hidrolizó 16-(N-isopropilbutiramido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (320 mg, 0,81 mmol) como se describió anteriormente para dar ácido 16-(N-isopropilbutiramido)hexadec-11(Z)-enoico (254 mg, 83%) en la forma de un aceite espeso incoloro. TLC: , 75% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,40; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz, rotámeros) δ 5,26-5,41 (m, 2H), 4,63-4,69 y 4,00-4,10 (m, 1H para dos rotámeros en una relación 60/40), 3,06-3,17 (m, 2H), 2,22-2,37 (m, 4H), 1,98-2,12 (m, 4H), 1,50-1,72 (m, 4H), 1,22-1,40 (m, 16H), 1,18 y 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 6H para dos rotámeros en una relación 60/40), 0,96 y 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H para dos rotámeros en una relación 60/40); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz, rotámeros) δ 179,07, 178,95, 173,42, 172,89, 131,03, 130,35, 129,70, 128,99, 48,51, 45,70, 43,58, 41,22, 35,98, 35,83, 34,37, 31,20, 29,90, 29,86, 29,67, 29,61, 29,53, 29,48, 29,39, 28,37, 29,28, 27,84, 27,50, 27,46, 27,35, 27,19, 26,90, 25,00, 21,54, 20,75, 19,35, 19,22, 14,23; MS: m/z 380 (M-H)⁺.

Ejemplo 10:

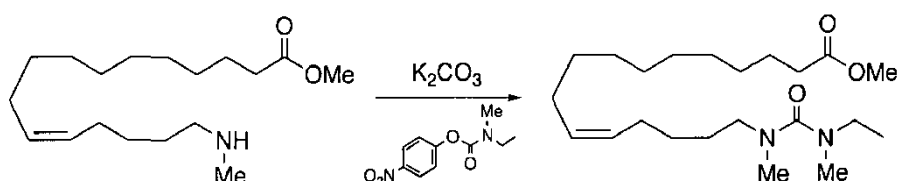
Síntesis de ácido metil 16-(3-etil-1,3-dimetilureido)hexadec-11(Z)-enoico (16)



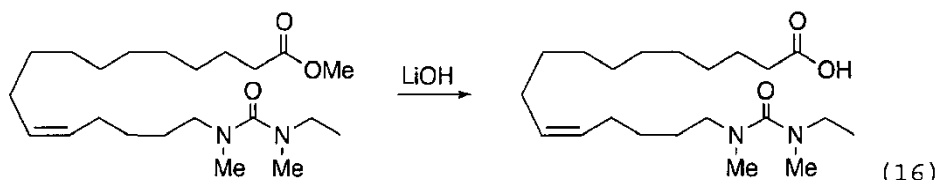
Se añadió metilamina (1 ml de una disolución en THF 1,0 M, 33 mg) a una disolución de 16-yodohexadec-11(Z)-enoato de metilo (300 mg, 0,76 mmol) anterior y carbonato de potasio (320 mg, 2,28 mmol, 3 equiv) en THF (20 ml) bajo una atmósfera de argón en un tubo sellado. Después de calentar a 90°C por 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó y se concentró en alto vacío durante 5 h. El 16-(metilamino)hexadec-11(Z)-enoato de metilo bruto se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. TLC: 10% MeOH/CH₂Cl₂, R_f ≈ 0,2; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,28-5,40 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,96-2,06 (m, 4H), 1,24-1,64 (m, 18H).



Se añadieron trietilamina (12,84 g, 127,11 mmol) y clorocromato de p-nitrofenilo (63,56 mmol, 12,8 g) a una disolución a temperatura ambiente de N-etilmetilamina (2,50 g, 42,37 mmol) en DMF seca (70 ml) bajo atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 × 100 ml) y salmuera (75 ml). Todos los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 10% EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto etil(metil)carbamato de 4-nitrofenilo (5,8 g, 76%) en la forma de un aceite amarillo. TLC: 20% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,50; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,18-8,21 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 3,37-3,46 (m, 2H), 3,05 y 2,97 (s, 3H para dos rotámeros en una relación 60/40), 1,17-1,22 (m, 3H).



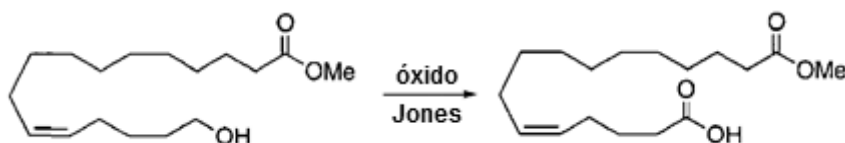
Una disolución del 16-(metilamino)hexadec-11(Z)-enoato de metilo bruto anterior (150 mg, 0,51 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se añadió a una mezcla de clorocromato de p-nitrofenilo (130 mg, 0,72 mmol) y K₂CO₃ (230 mg, 1,5 mmol.) en acetonitrilo seco (20 ml) a temperatura ambiente. Después de calentar a reflujo durante 36 h, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (30 ml) y después se extrajo en EtOAc (2 × 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 15% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-(3-etil-1,3-dimetilureido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (65 mg, 34%) como un aceite incoloro. TLC: 40% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,40; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,27-5,40 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,10-3,18 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97-2,05 (m, 4H), 1,50-1,68 (m, 4H), 1,20-1,42 (m, 14H), 1,12 (t, J = 6,9 Hz, 3H).



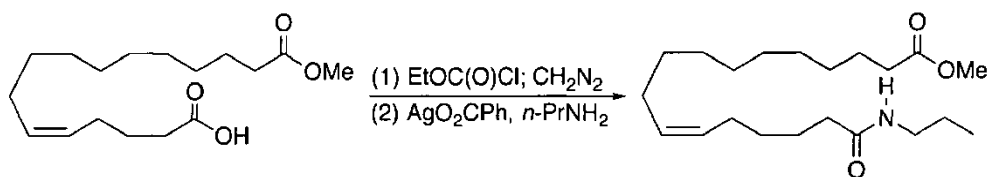
Se hidrolizó 16-(3-etil-1,3-dimetilureido)hexadec-11(Z)-enoato de metilo (30 mg, 0,08 mmol) como se describió previamente para dar ácido 16-(3-etil-1,3-dimetilureido)hexadec-11(Z)-enoico (15 mg, 75%) en la forma de un aceite incoloro. TLC: 50% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,30; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,33-5,41 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,31-2,38 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 4H), 1,20-1,68 (m, 18H), 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 177,52, 166,83, 130,61, 129,567, 51,58, 45,38, 37,91, 36,93, 34,12, 29,74, 29,67, 28,72, 28,42, 27,43, 26,68, 24,99, 22,64, 15,34.

Ejemplo 11:

Síntesis de 17-Oxo-17-(propilamino)heptadec-11(Z)-enoato de sodio (14)

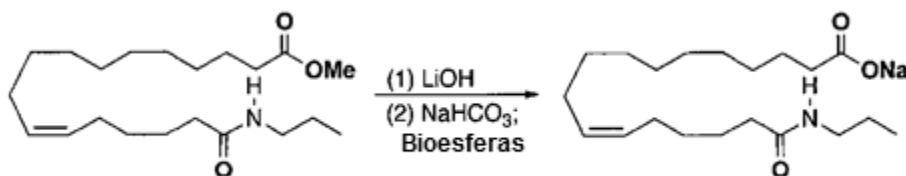


La oxidación Jones de 16-hidroxihexadec-11(Z)-enoato de metilo (2,0 g, 7,04 mmol) como se describió anteriormente proporcionó ácido 16-metoxi-16-oxohexadec-5(Z)-enoico (1,72 g, 83%) como un aceite incoloro. TLC: 40% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,40; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,27-5,45 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,36 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,30 (t, 2 H, J = 7,4 Hz), 1,98-2,12 (m, 4H), 1,57-1,72 (m, 4H), 1,20-1,41 (m, 12H).



Se añadieron trietilamina (122 mg, 1,18 mmol) y cloroformiato de etilo (130 mg, 1,13 mmol) a una disolución a -15°C de ácido 16-metoxi-16-oxohexadec-5(Z)-enoico (300 mg, 1,06 mmol) en THF seco (50 ml) bajo atmósfera de argón. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó hasta -5°C y se añadió lentamente una disolución etérea de diazometano hasta que el color amarillo del diazometano persistió por 15 min. Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 3 h, después se evaporó el exceso de diazometano bajo una corriente de argón. La disolución de reacción se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (50 ml), NH₄Cl saturado, acuoso (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó rápidamente por cromatografía en columna de SiO₂ usando 20% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 17-diazo-16-oxoheptadec-11(Z)-enoato de metilo (180 mg, 55%) en la forma de un aceite amarillo ligero que se usó inmediatamente en la etapa siguiente. TLC: 40% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,40; RMN de ¹H (C₆D₆, 300 MHz) δ 5,25-5,48 (m, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,07 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 1,85-2,04 (m, 6H), 1,44-1,61 (m, 4H), 1,15-1,38 (m, 12H). Lit. ref.: J. Cesar; M. S. Dolenc Tetrahedron Lett. 2001: 42, 7099.

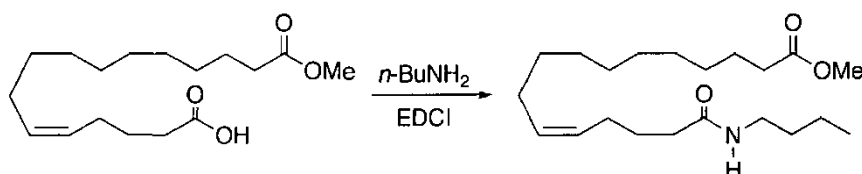
Una disolución de benzoato de plata (5 mg, 10% mol) en trietilamina (68 mg, 100 µl, 0,66 mmol) se añadió a una disolución a -25°C de 17-diazo-16-oxoheptadec-11(Z)-enoato de metilo (70 mg, 0,22 mmol) y n-propilamina (40 mg, 10 equiv) en THF seco (20 ml) bajo una atmósfera de argón con exclusión de luz. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con éter (10 ml), se inactivó con HCl 0,2 N (5 ml), se lavó con salmuera (30 ml), NaHCO₃ saturado, acuoso (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 20% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 17-oxo-17-(propilamino)heptadec-11(Z)-enoato de metilo (49 mg, 64%) en la forma de un aceite amarillo pálido. TLC: 30% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,40; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,47 (s a, 1H), 5,27-5,40 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,17-3,24 (m, 2H), 2,29 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,16 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,96-2,07 (m, 4H), 1,24-1,67 (m, 20H), 0,91 (t, 3H, J = 7,3 Hz); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 174,62, 173,22, 130,59, 129,41, 51,68, 41,40, 37,05, 34,33, 29,93, 29,67, 29,63, 29,48, 29,36, 27,44, 27,16, 25,73, 25,17, 23,14, 11,60. Lit. ref.: J. Podlech; D. Seebach Angew. Chem., Int. Ed. 1995: 34, 471.



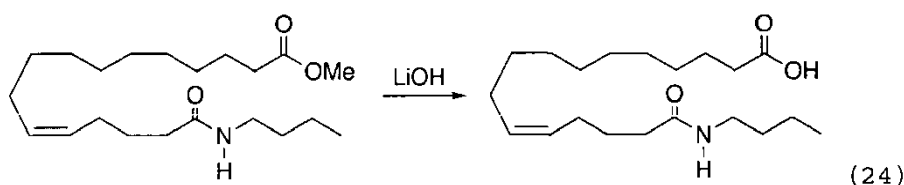
Se convirtió 17-oxo-17-(propilamino)heptadec-11(Z)-enoato de metilo (48 mg, 0,14 mmol) a su sal de sodio como se describió anteriormente para dar 17-oxo-17-(propilamino)heptadec-11(Z)-enoato de sodio como un sólido blanco. M.P.: 84,8-85,2 °C. TLC (ácido libre): 75% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,30; RMN de ¹H para sal de sodio (CD₃OD, 300 MHz) δ 5,30-5,42 (m, 2H), 3,16 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,00-2,22 (m, 8H), 1,22-1,68 (m, 20H), 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz); RMN de ¹³C para sal de sodio (CD₃OD, 75 MHz) δ 180,33, 174,88, 130,08, 129,22, 39,07, 37,88, 36,80, 29,70, 29,53, 29,49, 29,45, 29,21, 28,90, 27,02, 26,96, 26,68, 26,12, 19,32, 12,88.

Ejemplo 12:

Síntesis de ácido 16-(butilamino)-16-oxohexadec-11(Z)-enoico (24)



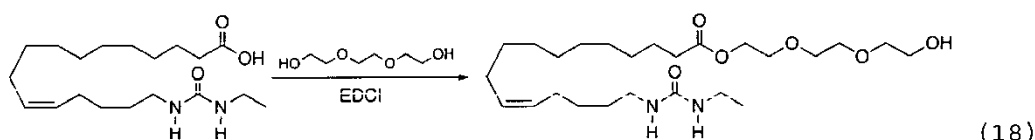
Se condensó ácido 16-metoxi-16-oxohexadec-5(Z)-enoico (230 mg, 0,77 mmol) con n-butilamina (70 mg, 1,08 mmol) usando EDCI como se describió para dar 16-(butilamino)-16-oxohexadec-11(Z)-enoato de metilo (185 mg, 68%) como un aceite incoloro. TLC: 50% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,40; RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,26-5,42 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 2,30 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,16 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 1,97-2,08 (m, 4H), 1,55-1,74 (m, 4H), 1,24-1,54 (m, 14H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz); RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 174,60, 173,1, 131,18, 128,83, 51,67, 39,42, 36,44, 34,32, 31,98, 29,91, 29,66, 29,60, 29,49, 29,45, 29,34, 27,47, 26,87, 25,95, 25,15, 20,30, 13,98.



Se hidrolizó 16-(butilamino)-16-oxohexadec-11(Z)-enoato de metilo (150 mg, 0,44 mmol) para dar ácido 16-(butilamino)-16-oxohexadec-11(Z)-enoico (114 mg, 82%) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 78,2-78,8 °C. TLC: 75% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,3$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,81 (s a, 1H), 5,24-5,40 (m, 2H), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,30 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,16 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,93-2,06 (m, 4H), 1,19-1,70 (m, 20H), 0,88 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 178,98, 173,78, 131,19, 128,74, 39,54, 36,36, 34,37, 31,84, 29,84, 29,56, 29,53, 29,40, 29,38, 29,22, 27,42, 26,85, 25,99, 24,98, 20,26, 13,96.

Ejemplo 13:

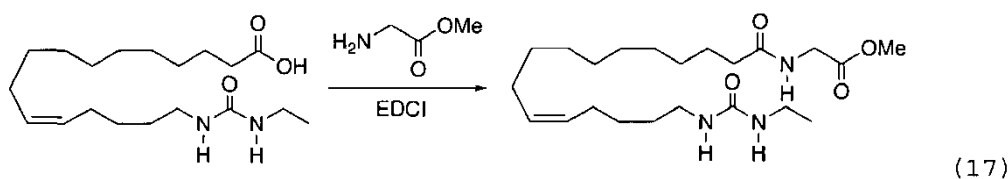
10 Síntesis de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil 16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enoato (18)



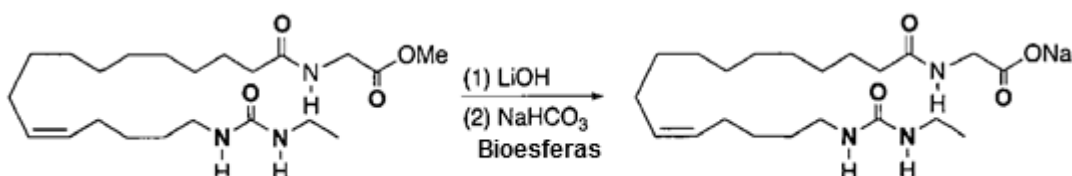
Se añadió trietilenglicol (42 mg, 0,29 mmol; secado en tamices moleculares) a una disolución de ácido 16-(3-etil-1,3-dimetilureido)hexadec-11(Z)-enoico (10 mg, 0,029 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 4,2 mg, 0,034 mmol) en DMF anhidro (3 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de 3 min, se añadió EDCI sólido (6,4 mg, 0,034 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando EtOAc para dar 16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enoato de 2-(2-(2-Hidroxietoxi)etoxi)etilo (11 mg, 85%) en la forma de un aceite incoloro viscoso. TLC: 100% EtOAc, $R_f \approx 0,20$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,27-5,42 (m, 2H), 4,34 (s a, 1H), 4,23 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 3,59-3,74 (m, 10H), 3,12-3,24 (m, 4H), 2,46 (s a, 1H), 2,33 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,96-2,07 (m, 4H), 1,22-1,64 (m, 18H), 1,13 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174,21, 158,42, 130,66, 129,44, 72,70, 70,79, 70,57, 69,44, 63,46, 61,98, 40,74, 35,59, 34,40, 30,11, 29,88, 29,63, 29,60, 29,44, 29,42, 29,31, 27,41, 27,22, 27,08, 25,10, 15,73.

Ejemplo 14:

Síntesis de (Z)-2-(16-(3-etilureido)hexadec-11-enamido)acetato de sodio (17)



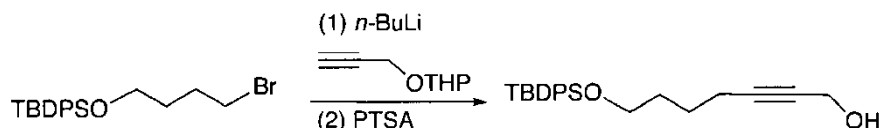
Se condensó ácido 16-(3-etil-1,3-dimetilureido)hexadec-11(Z)-enoico (50 mg, 0,15 mmol) con éster glicina metílico (96 mg, 0,38 mmol) como se describió anteriormente para dar 2-(16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enamido)acetato de metilo (51 mg, 84%) como un aceite incoloro. TLC: 75% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,50$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,28 (s a, 1H), 5,26-5,42 (m, 2H), 4,89 (s a, 1H), 4,03 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,10-3,22 (m, 4H), 2,24 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,96-2,08 (m, 4H), 1,22-1,67 (m, 18H), 1,12 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 173,84, 170,86, 158,68, 130,61, 129,50, 52,58, 41,40, 40,67, 36,58, 35,49, 30,18, 29,92, 29,73, 29,53, 29,46, 29,41, 29,22, 27,28, 27,25, 27,10, 25,78, 15,73.



Se hidrolizó 2-(16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enamido)acetato de metilo como se describió anteriormente para dar 2-(16-(3-etilureido)hexadec-11(Z)-enamido)acetato de sodio en la forma de un sólido blanco. M.P.: 152,4-152,8 °C. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 7,57-7,65 (m, 1H), 5,32-5,42 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,07-3,18 (m, 4H), 2,36 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,98-2,09 (m, 4H), 1,22-1,65 (m, 18H), 1,08 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 175,41, 174,67, 160,72, 129,98, 129,31, 43,32, 39,70, 35,98, 34,58, 29,83, 29,66, 29,42, 29,31, 29,21, 29,14, 26,96, 26,91, 26,72, 25,70, 14,66,

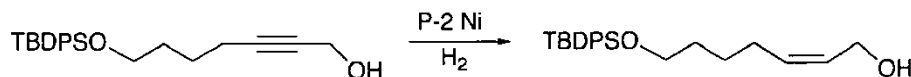
Ejemplo de referencia 15:

Síntesis de ácido 16-[(1S,2R)-3-Etil-oxirani]hexadec-11(Z)-enoico (10)

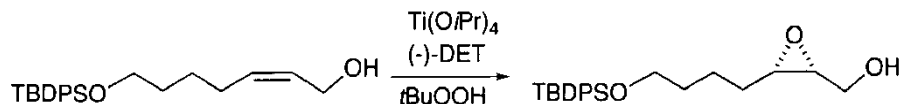


Se alquiló 2-(prop-2-inilo)tetrahydro-2H-piran (5,6 g, 36,36 mmol) con (4-bromobutoxi)(terc-butil)difenilsilano (18,5 g, 47,2 mmol) como se describió previamente para dar terc-butildifenil(7-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)hept-5-inilo)silano (10,64 g, 65%) y se usó después del aislamiento de extracción sin purificación adicional. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$.

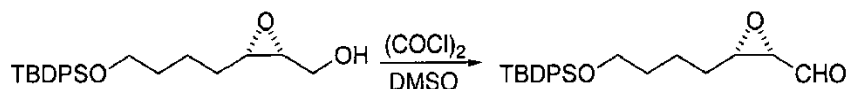
La eliminación del THP éter de terc-butildifenil(7-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)hept-5-inilo)silano (10 g, 22,22 mmol) como se describió anteriormente proporcionó 7-(terc-butildifenilsililo)hept-2-in-1-ol (7,15 g, 88%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,65-7,67 (m, 4H), 7,33-7,42 (m, 6H), 4,22-4,26 (m, 2H), 3,64 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,40-1,46 (m, 4H), 1,03 (s, 9H).



La semi-hidrogenación de 7-(terc-butildifenilsililo)hept-2-in-1-ol (7,4 g, 20,22 mmol) como se describió anteriormente proporcionó 7-(terc-butildifenilsililo)hept-2(Z)-en-1-ol (7,3 g, 98%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,65-7,69 (m, 4H), 7,40-7,44 (m, 6H), 5,44-5,64 (m, 2H), 4,16 (d, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,03-2,10 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 4H), 1,04 (s, 9H).

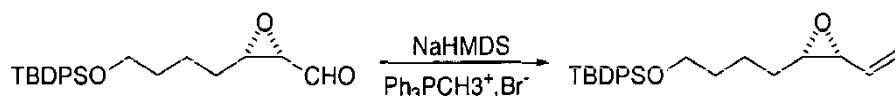


Se añadieron en secuencia tartrato de (-)-dietilo (570 mg, DET) y tetra(isopropóxido) de titanio (775 mg) a una suspensión en agitación, a -20°C , de tamices moleculares 4Å en polvo (2 g) en CH_2Cl_2 (50 ml) seco bajo atmósfera de argón. Después de 30 min, se añadió lentamente una disolución de 7-(terc-butildifenilsililo)hept-2(Z)-en-1-ol en (5 g, 13,58 mmol) CH_2Cl_2 seco (20 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a la misma temperatura. Se añadió muy lentamente hidropéroxido de terc-butilo (2,5 g, 5,1 ml de una disolución 5,5 M en decano; TBHP). Después de agitar a -20°C durante 2 d, se añadió agua (2 ml), y la mezcla se dejó agitar a 0°C durante 1 h. Se añadió una disolución de NaOH acuosa 1 M (5 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó luego con agua (100 ml) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna de SiO_2 usando 10% EtOAc/hexanos como eluyente proporcionó ((2R,3S)-3-(4-(terc-butildifenilsililo)butil)oxiran-2-il)metanol (3,23 g, 62%) como un aceite incoloro. El análisis de HPLC quiral anteriormente descrito reveló que la muestra era 60% ee. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,4$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,64-7,68 (m, 4H), 7,35-7,44 (m, 6H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 3H), 3,12-3,17 (m, 1H), 2,98-3,04 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,03 (s, 9H). Lit. ref.: T. Katsuki; K. B. Sharpless J. Am. Chem. Soc. 1980: 102, 5974.



Se añadió DMSO seco (114 mg, 0,4 mmol) gota a gota a una disolución en agitación a -80°C de cloruro de oxalilo (110 mg, 0,3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de 20 min, se añadió lentamente una disolución de ((2R,3S)-3-(4-(terc-butildifenilsililo)butil)oxiran-2-il)metanol (200 mg, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 ml). Después de 45 min, se añadió trietilamina (200 mg, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 0°C . Después de 0,5 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La capa acuosa se separó y se re-extrajo con CH_2Cl_2 (2 \times 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4

anhidro, y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 5% EtOAc/hexanos para dar (2S, 3S)-3-[4-(*tert*-butildifenilsilanilo)xi]-butil]-oxirano-2-carbaldehído. El aldehído bruto se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

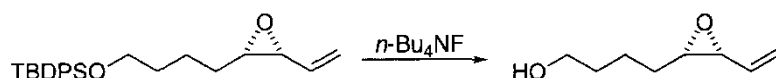


5

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (2,4 g, 13,08 mmol, 13,1 ml, 1,0 M en THF) a una disolución en agitación a 0°C de bromuro de metil trifenilfosfonio (4,68 g, 13,08 mmol) en THF seco (10 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta -50°C y se añadió una disolución de (2S, 3S)-3-[4-(*tert*-butildifenilsilanilo)xi]-butil]-oxirano-2-carbaldehído (2,5 g, 6,55 mmol) en THF (10 ml) durante 5 min. La disolución se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 h. Después de otras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con éter (3 × 60 ml). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua (2 × 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ usando 5% EtOAc/hexanos para dar (3R,4S)-*tert*-butildifenil-[4-(3-vinil-oxiranil)-butoxi]-silano (1,84 g, 76%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,4; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,65-7,69 (m, 4H), 7,35-7,44 (m, 6H), 5,64-5,76 (m, 1H), 5,32-5,50 (m, 2H), 3,67 (t, 2H, J = 7,06 Hz), 3,38-3,42 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 1,44-1,68 (m, 4H), 1,05 (s, 9H).

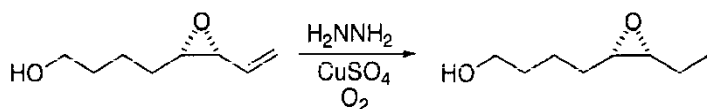
10

15



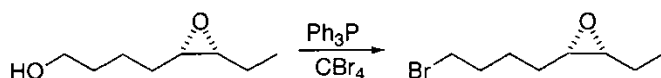
20

La destilación de (3R,4S)-*tert*-butildifenil-[4-(3-vinil-oxiranil)-butoxi]-silano como se describió anteriormente proporcionó (3R, 4S)-4-(3-vinil-oxiranil)-butan-1-ol (92%) como un aceite incoloro. TLC: 40% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,5; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,65-5,77 (m, 1H), 5,33-5,50 (m, 2H), 3,65 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,06-3,11 (m, 1H), 1,44-1,66 (m, 6H).



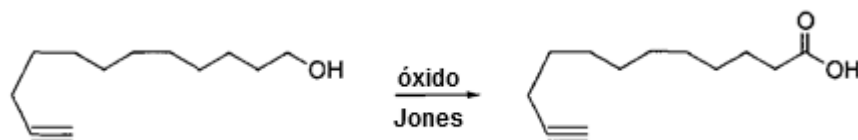
25

Se redujo 4(S)-(3(R)-viniloxiranil)-butan-1-ol con diimida generada *in situ* como se describió precedentemente para dar 4(S)-[3(R)-etiloxiranil]butan-1-ol (92%) como un aceite incoloro. TLC: 40% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,5; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,66 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,85-2,94 (m, 2H), 1,49-1,65 (m, 8H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



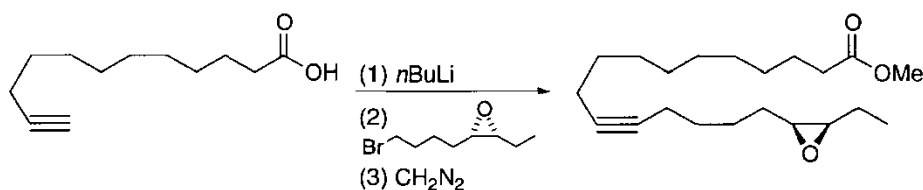
30

El tratamiento de 4(S)-[3(R)-etiloxiranil]butan-1-ol con Ph₃P/CBr₄ como se describió anteriormente proporcionó 2(S)-(4-bromobutil)-3(R)-etiloxirano (64%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,7.

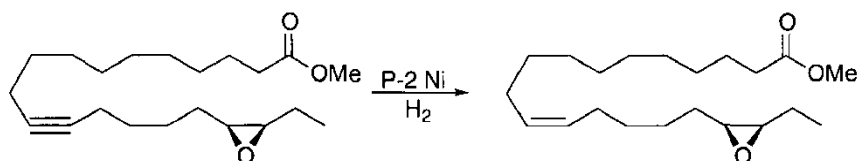


35

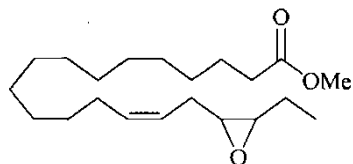
La oxidación Jones de dodec-10-in-1-ol (2,5 g, 13,73 mmol) como se describió precedentemente proporcionó ácido dodec-11-inoico (2,3 g, 86%). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,34 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,14-2,21 (m, 2H), 1,93 (t, 1H, J = 2,75 Hz), 1,21-1,64 (m, 22H).



- 5 La alquilación de ácido dodec-11-inoico (580 mg) con 2(S)-(4-bromobutil)-3(R)-etiloxirano (500 mg), como se describió previamente, proporcionó ácido 16(S)-[3(R)-etiloxiranil]-hexadec-11-inoico (64%) que se esterificó con diazometano para dar 16(S)-[3(R)-etiloxiranil]-hexadec-11-inoato de metilo como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,66 (s, 3H), 2,82-2,88 (m, 2H), 2,29 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,10-2,17 (m, 4H), 1,28-1,63 (m, 22H), 1,03 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).



- 10 La semi-hidrogenación de 16(S)-[3(R)-etiloxiranil]-hexadec-11-inoato de metilo, como se describió anteriormente, proporcionó 16(S)-[3(R)-etiloxiranil]-hexadec-11(Z)-enoato de metilo (96%) como un aceite incoloro. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,55$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31-5,36 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,84-2,91 (m, 2H), 2,28 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,96-2,06 (m, 4H), 1,36-1,61 (m, 6H), 1,21-1,35 (m, 16H), 1,03 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



- 15 Columna: Chiracel OJ-H preparativa.

Longitud de onda: 210 nm

Fase móvil: 99,97:0,03 (Hex/IPA)

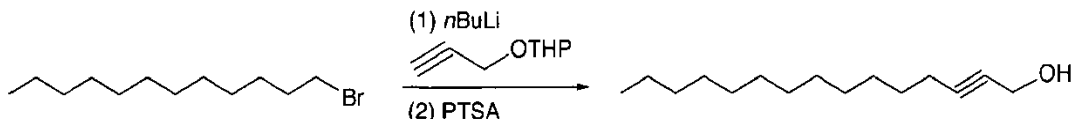
Caudal 8 ml/min.

La 1era fracción es :PN-III-191-18, (ácido)

- 20 La 2a fracción es: PN-III-192-13, (Ácido)

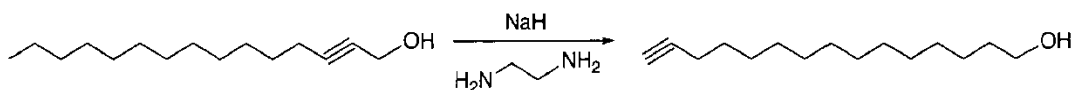
Ejemplo de referencia 16:

Síntesis de ácido 16-(3-etilureido)hexadec-14-enoico (21)

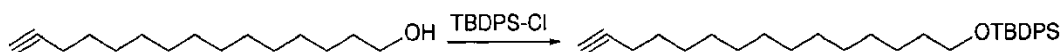


- 25 La alquilación de 2-(prop-2-iniloxi)tetrahidro-2H-piran (15,5 g, 110,71 mmol) con 1-bromododecano (34,0 g, 132,04 mmol) como se describió anteriormente proporcionó 2-(pentadec-2-iniloxi)tetrahidro-2H-piran (27,2 g, 80%) que se usó sin purificación adicional. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$.

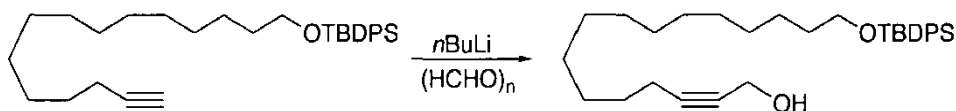
- 30 La escisión del THP éter del 2-(pentadec-2-iniloxi)tetrahidro-2H-piran bruto (30 g), usando PTSA como se describió previamente, proporcionó pentadec-2-yn-1-ol (18,6 g, 85%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4,25 (s, 2H), 2,17-2,23 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,20-1,48 (m, 18H), 0,87 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



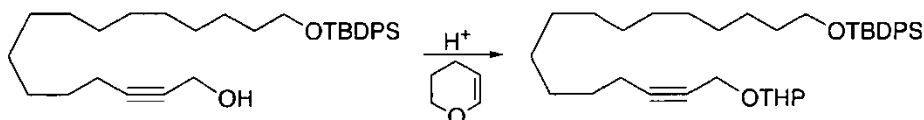
5 La isomerización de pentadec-2-in-1-ol (12,5 g, 54,95 mmol) usando NaH/etilendiamina como se describió anteriormente proporcionó pentadec-14-in-1-ol (9,4 g, 76%) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 54,2-54,8 °C. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,45$; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,60-3,65 (m, 2H), 2,16 (dt, 2H, $J = 7,1$ Hz, 2,4 Hz), 1,92 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 1,47-1,60 (m, 4H), 1,22-1,35 (m, 18H).



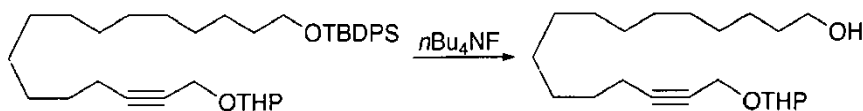
10 La silylación de pentadec-14-in-1-ol (8,80 g, 39,28 mmol) usando TBDPSCl (12,92 g, 47,14 mmol) como se describió previamente proporcionó *tert*-butil(pentadec-14-iniloxi)difenilsilano (16,7 g, 87%) como un aceite incoloro. TLC: 6% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,6$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,65-7,68 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 6H), 3,65 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,15-2,21 (m, 2H), 1,94 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 1,20-1,60(m, 22H), 1,04 (s, 9H).



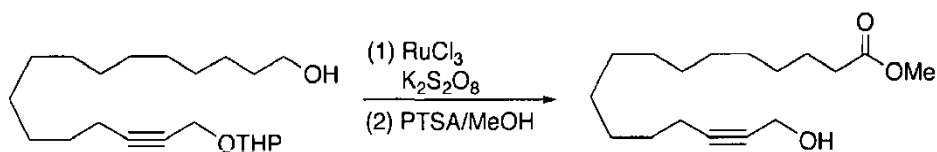
15 Se añadió $n\text{-BuLi}$ (disolución 2,5 M en hexanos, 1,29 g, 8 ml, 20,24 mmol) a una disolución en agitación a -40°C de *tert*-butil(pentadec-14-iniloxi)difenilsilano (8,5 g, 18,40 mmol) en THF (175 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó gradualmente durante 3 h hasta -10°C , se mantuvo a esta temperatura durante 20 min, luego se volvió a enfriar hasta -50°C . Después se canuló una disolución de paraformaldehído (3,05 g, 92,2 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla de reacción en agitación. Después de 30 min, la temperatura se calentó gradualmente durante 3 h hasta temperatura ambiente. Tras 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. acuoso (10 ml), se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con agua (2×75 ml). Los lavados acuosos combinados se re-extrajeron con éter (2×50 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 5% EtOAc/hexanos como eluyente para dar 16-(*tert*-butildifenilsililoxi)hexadec-2-in-1-ol (6,12 g, 68%). TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,70-7,74 (m, 4H), 7,34-7,44 (m, 6H), 4,3 (t, 2H, $J = 2,1$ Hz), 3,65 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,12-2,17 (m, 2H), 1,20-1,61 (m, 22H), 1,04 (s, 9H).



30 Se convirtió 16-(*tert*-butildifenilsililoxi)hexadec-2-in-1-ol (6,0 g, 12,5 mmol) al correspondiente THP éter como se describió precedentemente para dar *tert*-butildifenil(16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)hexadec-14-iniloxi)silano (6,12 g, 87%). TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,5$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,70-7,73 (m, 4H), 7,35-7,43 (m, 6H), 4,82 (t, 1H, $J = 3,1$ Hz), 4,16-4,32 (m, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,50-3,56 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 2H), 1,22-1,81 (m, 28H), 1,05 (s, 9H).

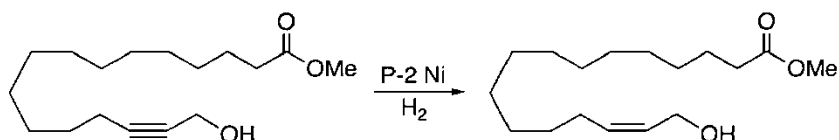


35 La destilación de 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)hexadec-14-iniloxi)silano de *tert*-butildifenilo (6,1 g, 10,6 mmol) como se describió anteriormente proporcionó 16-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)hexadec-14-in-1-ol (3,26 g, 91%) como un aceite incoloro. TLC: 40% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,4$; 4,83 (t, 1H, $J = 3,0$ Hz), 4,17-4,31 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 1H), 3,66 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,51-3,57 (m, 1H), 2,18-2,24 (m, 2H), 1,20-1,82 (m, 28H).

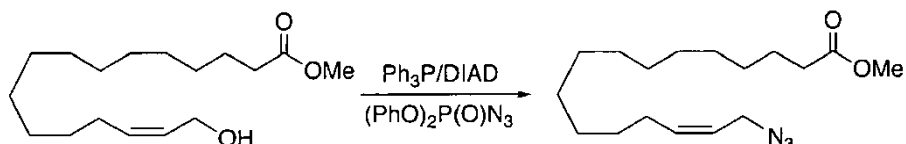


Se añadieron RuCl_3 (10 mg) y persulfato de potasio (2,8 g, 10,2 mmol) a una disolución de 16-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexadec-14-in-1-ol (1,2 g, 3,55 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Después de 10 min, se añadió KOH (30 ml de una disolución 2 M). Después de otras 3 h, la mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3×75 ml). Los extractos acuosos combinados se re-extrajeron con EtOAc (3×75 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 usando 20% EtOAc/hexanos como eluyente para dar ácido 16-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexadec-14-inoico (1,05 g, 91%) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. TLC: 50% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,35$, Lit. ref.: R. S. Varma; M. Hogan *Tetrahedron Lett.* 1992: 33, 719.

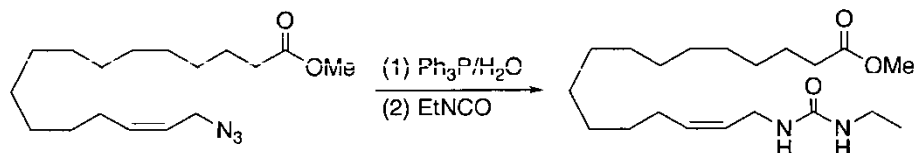
La esterificación concomitante del ácido carboxílico y la escisión del THP éter en ácido 16-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexadec-14-inoico (1,0 g, 2,84 mmol) como se describió anteriormente proporcionó 16-hidroxihexadec-14-inoato de metilo (665 mg, 83%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4,22-4,26 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,29 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,20 (tt, 2H, $J = 2,1$ Hz, 6,8 Hz), 1,21-1,66 (m, 20H).



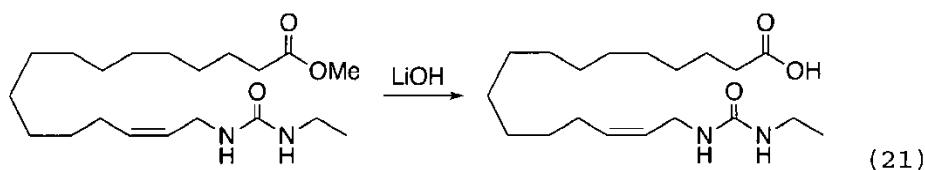
La semi-hidrogenación de 16-hidroxihexadec-14-inoato de metilo (650 mg, 2,30 mmol) como se describió anteriormente proporcionó 16-hidroxihexadec-14(Z)-enoato de metilo (640 mg, 98%) como un aceite incoloro. TLC: 30% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,45$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,49-5,62 (m, 2H), 4,17-4,21 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,30 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,42-1,68 (m, 4H), 1,20-1,41 (m, 16H).



La conversión de 16-hidroxihexadec-14(Z)-enoato de metilo (0,6 g, 2,11 mmol) a la correspondiente azida como se describió precedentemente proporcionó 16-azidohexadec-14(Z)-enoato de metilo (510 mg, 78%) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 42,5-42,8 °C. TLC: 10% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,50$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,66-5,82 (m, 1H), 5,46-5,55 (m, 1H), 3,80 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz), 3,66 (s, 3H), 2,30 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,02-2,14 (m, 2H), 1,21-1,40 (m, 20H).



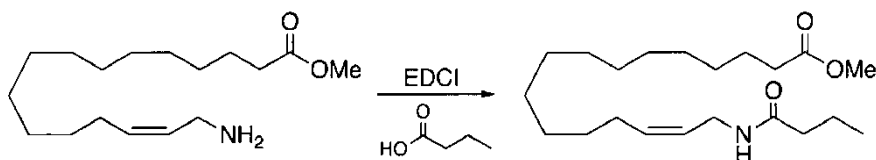
Comenzando con 16-azidohexadec-14(Z)-enoato de metilo (150 mg, 0,48 mmol), se redujo la azida usando Ph_3P , y la amina resultante se sometió a reacción con isocianato de etilo como se describió anteriormente para dar 16-(3-etilureido)hexadec-14(Z)-enoato de metilo (118 mg, 70% en dos etapas) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 63,4-63,6 °C. TLC: 50% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,30$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,31-5,52 (m, 2H), 5,08-5,22 (s a, 2H), 3,76 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 3,63 (s, 3H), 3,15 (c, 2H, $J = 6,7$ Hz), 2,27 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,18-1,38 (m, 18H), 1,07 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174,69, 159,03, 132,91, 126,75, 51,67, 37,67, 35,27, 34,32, 29,81, 29,74, 29,64, 29,50, 29,46, 29,34, 27,57, 25,15, 15,76.



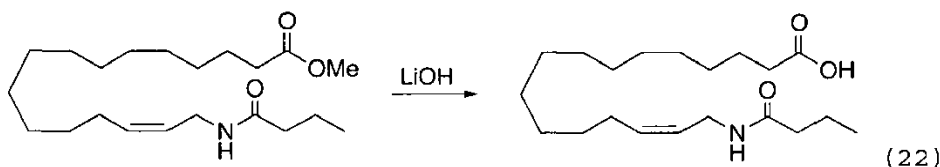
5 La hidrólisis de 16-(3-etilureido)hexadec-14(Z)-enoato de metilo como se describió anteriormente proporcionó ácido 16-(3-etilureido)hexadec-14(Z)-enoico (92%) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 59-60 °C. TLC: 75% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,30$; RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz) δ 5,33-5,56 (m, 2H), 3,74 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,13 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,26 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 2H), 1,18-1,38 (m, 18H), 1,06 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz); RMN de ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) δ 176,69, 159,94, 132,31, 126,57, 36,98, 34,70, 33,96, 29,63, 29,61, 29,54, 29,50, 29,34, 29,26, 29,15, 27,20, 24,98, 14,52.

Ejemplo de referencia 17:

10 Síntesis de ácido 16-butiramidohexadec-14(Z)-enoico (22)



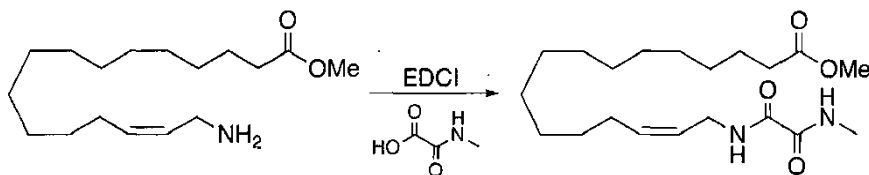
15 Se condensó 16-aminohexadec-14(Z)-enoato de metilo bruto (150 mg, bruto) con ácido *n*-butírico (48 mg, 0,55 mmol) como se describió anteriormente para dar 16-butiramidohexadec-14(Z)-enoato de metilo (100 mg, 71%) como un aceite incoloro. TLC: 50% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,28-5,64 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,30 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,14 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,97-2,08 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 4H), 1,20-1,38 (m, 18H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 174,62, 173,18, 134,12, 125,84, 51,67, 41,65, 38,94, 38,88, 36,82, 34,32, 32,45, 29,79, 29,72, 29,65, 29,46, 29,36, 27,58, 25,16, 19,40, 13,99.



20 La hidrólisis de 16-butiramidohexadec-14(Z)-enoato de metilo (96 mg, 0,27 mmol) como se describió anteriormente proporcionó ácido 16-butiramidohexadec-14(Z)-enoico (82 mg, 91%) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 72,7-73,1 °C. TLC: 75% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,28-5,70 (m, 4H), 3,76-3,90 (m, 2H), 2,31 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,15 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,97-2,18 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 4H), 1,20-1,40 (m, 18H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 179,27, 173,58, 134,23, 125,66, 41,75, 38,86, 38,80, 36,91, 34,37, 32,44, 29,76, 29,70, 29,66, 29,62, 29,44, 29,37, 29,29, 24,98, 19,42, 13,98.

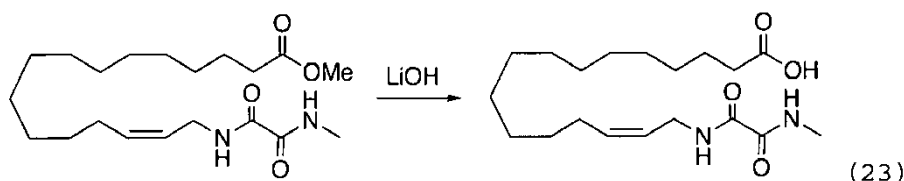
Ejemplo de referencia 18:

Síntesis de ácido 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-14(Z)-enoico (23)



30 La condensación de 16-aminohexadec-14(Z)-enoato de metilo (140 mg, bruto) con ácido 2-(metilamino)-2-oxoacético (54 mg, 0,52 mmol) como se describió anteriormente proporcionó 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-14(Z)-enoato de metilo (92 mg, 72%) en la forma de un sólido blanco. M.P.: 104,5-1,4,8 °C.

TLC: 75% EtOAc/hexanos, $R_f \approx 0,40$, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ δ 7,80 (s a, 2H), 5,32-5,71 (m, 2H), 3,82-3,96 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,28 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,93-2,08 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,22-1,36 (m, 18).



- 5 La hidrólisis de 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-14(Z)-enoato de metilo (75 mg, 0,20 mmol) como se describió anteriormente proporcionó ácido 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-14(Z)-enoico (63 mg, 88%) en la forma de un sólido blanco. 118,9-119,3 °C. TLC: 100% EtOAc, $R_f \approx 0,30$; RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5,12-5,47 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,05 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,76-1,86 (m, 2H), 0,99-1,41 (m, 20H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 182,04, 163,77, 160,03, 134,06, 124,53, 41,28, 36,54, 34,11, 32,22, 29,62, 29,50, 29,35, 29,17, 29,08, 27,33, 27,56, 25,03.
- 10

Ejemplo 19:

Identificación de agonistas

- Este ejemplo muestra la identificación de compuestos que actúan como agonistas de EPA y 17,18-EETeTr y por ende imitan los efectos fisiológicos de los PUFA n-3 y sus omega-3 epoxi-metabolitos dependientes de CYP. Los efectos agonistas determinados en este ejemplo consisten en una reducción de la velocidad de los latidos espontáneos de cardiomiocitos de rata neonatales cultivados (NRCM). Este efecto cronotrópico negativo refleja la capacidad de los análogos de interactuar y activar el receptor acoplado a la proteína G u otras dianas celulares primarias que reducen la contractilidad de los cardiomiocitos bajo condiciones basales e inducidas por estrés.
- 15

Materiales y métodos

- 20 Las estructuras de todos los compuestos ensayados se exponen en la Fig. 1-Los compuestos incluyeron EPA y 17,18-EETeTr (compuestos 01 y 02; adquiridos de Cayman Chemical) además de uno (compuesto 16) de los análogos sintetizados como se describió en los ejemplos y en los ejemplos de referencia anteriores. Los enantiómeros R,S y S,R de 17,18-EETeTr (compuestos 03 y 04) se prepararon resolviendo la mezcla racémica (compuesto 02) mediante HPLC de fase quiral como se describió previamente (Barbosa-Sicard E, Markovic M, Honeck H, Christ B, Muller DN, Schunck WH. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Abr 22;329(4):1275-81). Antes del uso, los compuestos a ensayar se prepararon como disoluciones stock de 1000 veces en etanol.
- 25

- Se efectuaron el aislamiento y el cultivo de los NRCM como se describió previamente (Wallukat, G; Wollenberger, A. *Biomed Biochim Acta*. 1987;78:634-639; Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D, Dudenhausen JW, Haller H, Luft FC. *J Clin Invest*. 1999;103: 945-952). En síntesis, ratas neonatales Wistar (1-2 días de vida) fueron exterminadas de conformidad con las recomendaciones de la Community of Health Service of the City of Berlin (Comunidad de Servicios Sanitarios de la Ciudad de Berlín), y se disociaron los cardiomiocitos de los ventrículos escindidos con una disolución al 0,2% de tripsina en bruto. Las células aisladas se cultivaron luego como monocapas en la parte inferior (12,5 cm²) de matraces Falcon en 2,5 ml de medio Halle SM 20-I equilibrado con aire humidificado. El medio contenía 10% FCS termoinactivado y 2 $\mu\text{mol/l}$ fluoro-desoxiuridina (Serva, Heidelberg, Alemania), este último para prevenir la proliferación de células que no fuesen de músculo. Los NRCM (2,4 x 10⁶ células/matraz) se cultivaron a 37°C en una incubadora. Después de 5 a 7 días, los NRCM formaron espontáneamente grupos de células cardíacas. Las células de cada grupo mostraron contracción sincronizada con una velocidad de los latidos de 120 a 140 latidos por minuto. El día del experimento, el medio de cultivo se reemplazó con 2,0 ml de medio que contenía suero fresco. Dos horas más tarde, las velocidades de los latidos se vigilaron a 37°C usando un microscopio invertido equipado con una platina de calentamiento. Para determinar el índice basal, se seleccionaron 6 a 8 grupos individuales y se contó el número de contracciones durante 15 seg. Después de eso, el compuesto a ensayar se añadió al cultivo y se vigiló nuevamente la velocidad de los latidos de los mismos grupos 5 min después. En función de la diferencia entre la velocidad de los latidos basal de los grupos individuales y aquella inducida por el compuesto, se calcularon los efectos cronotrópicos (Δ latidos / min) y se exponen como valores error estándar de la media. N se refiere al número de grupos vigilados que se originó, en general, a partir de por lo menos tres cultivos de NRCM independientes.
- 30
- 35
- 40
- 45

Resultados

- Los resultados de estos experimentos se presentan en la Fig. 1. La adición de EPA (C01) en concentraciones por encima de 1 μM a los cultivos de NRCM resultó en una reducción progresiva de la velocidad de los latidos. Este efecto se expresó plenamente usando una concentración de EPA de 3,3 μM y un tiempo de incubación de 30 min. En contraste, 17,18-EETeTr (C02) produjeron el mismo efecto prácticamente de inmediato y ya en el intervalo
- 50

nanomolar bajo (CE50 de 1-2 nM, no se exponen los datos). Para comparar la actividad de 17, 18-EETeTr con aquella de sus análogos sintéticos, todos estos compuestos se ensayaron a una concentración final de 30 nM y usando un tiempo de incubación de 5 min. Bajo las mismas condiciones, el vehículo control (0,1% etanol) no demostró ningún efecto en la velocidad de los latidos espontáneos.

5 Como se resume en la Fig. 1, distintos análogos sintéticos demostraron un efecto cronotrópico negativo similar a aquel de EPA y 17,18-EETeTr. Estos análogos se designan por lo tanto como agonistas. Los agonistas incluyeron:

(i) análogos que contienen un doble enlace en la posición 11,12 en combinación con un grupo epoxi en la posición 17,18, en donde el grupo epoxi es racémico o está en la configuración R,S (C03, C2, C4 y C9)

10 (ii) análogos que contienen un doble enlace 11,12 con un sustituto adecuado del grupo 17,18-epoxi (C11, C13 y C24)

(iii) análogos que pertenecen a la categoría ii pero modificados en el grupo carboxi (C17 y C18)

15 En contraste, la mayoría de los análogos que no portan un doble enlace 11,12 no exhibieron efectos agonistas significativos (es decir, su adición alteró la velocidad de los latidos de los NRCM en menos de 5 latidos por min). A este grupo pertenecen C1, C3, C5, C6, C7, C8, C19 y C23. Un desplazamiento del doble enlace de la posición 11,12 a la posición 14,15 anuló las propiedades agonistas de algunos compuestos; comparar C9-C5 con C11-C23. Asimismo, con algunos compuestos, el mismo desplazamiento del doble enlace invirtió el efecto de una respuesta cronotrópica negativa a positiva de los NRCM (comparar C11-C21) o confirió un efecto cronotrópico positivo en un compuesto que era mayormente inactivo (comparar C12 con C22).

20 Una comparación de los efectos de los compuestos C03-C04 demuestra que el grupo 17,18-epoxi confirió propiedades agonistas si estuvo presente en la configuración R,S, mientras que el correspondiente enantiómero S,R estuvo inactivo. La respectiva mezcla racémica (C02) actuó como agonista, indicando que el efecto del enantiómero R,S fue predominante. Exactamente las mismas condiciones estereoquímicas aplicadas a los análogos de 17,18-EETeTr que portan solamente un doble enlace en la posición 11,12: el racemato (C4) y el enantiómero R,S (C9) ejercieron efectos agonistas y el enantiómero S,R estuvo inactivo. En contraste, el análogo que contenía solamente un doble enlace en la posición 14,15 no demostró ningún efecto como el racemato (C5) y el enantiómero S,R (C19) sino un efecto agonista como el enantiómero R,S (C20). Por consiguiente, en este caso, el efecto agonista del enantiómero R,S se anuló cuando estuvo presente simultáneamente el enantiómero S,R.

25 Los efectos de los compuestos C11, C13 y C24 demuestran que el grupo 17,18-epoxi se puede reemplazar por residuos que portan una funcionalidad de oxígeno adecuada. Estos tipos de sustitución no solamente mantuvieron (C24) sino que incluso aumentaron significativamente el efecto agonista: $p < 0,05$ para las comparaciones de los efectos agonistas entre C11 ($-27,0 \pm 1,2$; $n=27$) o C13 ($-33,7 \pm 1,3$; $n=24$) con 17,18-EETeTr ($-22,5 \pm 0,8$; $n=60$) y C4 ($-18,3 \pm 1,5$; $n=21$).

Ejemplo de referencia 20:

Identificación de antagonistas

35 Este ejemplo muestra la identificación de compuestos que actúan como antagonistas de EPA y 17,18-EETeTr y que por lo tanto bloquean los efectos fisiológicos de los PUFA n-3 y sus omega-3 epoxi-metabolitos dependientes de CYP. Estos antagonistas se seleccionaron en función de su capacidad de anular los efectos cronotrópicos negativos de EPA, 17,18-EETeTr y sus agonistas sintéticos sobre la contractilidad de cardiomiocitos de ratas neonatales.

Materiales y métodos

40 Las estructuras de los compuestos ensayados se presentan en la Fig. 2. Los antagonistas potenciales incluyeron los compuestos C1, C3, C5, C6, C7 y C8, que se sintetizaron como se describió anteriormente en los correspondientes ejemplos de referencia.

45 El bioensayo se realizó con los NRCM descritos en el ejemplo 25. En la primera serie de experimentos, se usó el compuesto C4 como el agonista y se determinó su efecto después de pre-incubar los NRCM cultivados durante 5 min con uno de los antagonistas potenciales. Tanto C4 como el antagonista potencial se utilizaron a una concentración final de 30 nM. En la segunda serie de experimentos, se ensayó el compuesto C3 (30 nM) para su efecto antagonista frente a EPA (3,3 μ M) y 17,18-EETeTr (30 nM) así como también frente a los análogos agonistas C2, C4 y C13 (30 nM cada uno).

Resultados

50 Los resultados se presentan en las Fig. 2 y 3. Los datos resumidos en la Fig. 2 demuestran que el efecto agonista del compuesto C4 se inhibió significativamente con los compuestos C3 y C5. Esta capacidad antagonista de C3 y C5 se tornó obvia solamente en combinación con el agonista, ya que ambos compuestos no ejercieron ningún efecto significativo cuando se añadieron solos a los NRCM cultivados (comparar el ejemplo 25, Fig. 1). Los otros

compuestos (C1, C6, C7 y C8) no inhibieron el efecto agonista de C4 (Fig.2) y también fueron inactivos cuando se ensayaron solos (comparar ejemplo 25, Fig. 1). La característica estructural que distingue a los antagonistas activos (C3 y C5) de los análogos completamente inactivos (C1, C6, C7 y C8) consistió en la presencia de un doble enlace 14,15.

5 Los datos resumidos en la Fig. 3 muestran que el compuesto C3 es un antagonista altamente potente no solamente de C4 sino también de EPA, 17,18-EETeTr, C2 y C13. A una concentración de 30 nM, C3 anuló el efecto cronotrópico negativo de EPA que se aplicó a una concentración de 3,3 μ M. Incluso el efecto del agonista más potente (C13) fue prácticamente bloqueado por completo por C3 cuando ambos análogos estuvieron presentes en concentraciones equimolares (30 nM).

10 Ejemplo 21:

EPA y sus análogos agonistas actúan mediante los mismos mecanismos celulares

Este ejemplo muestra que EPA, 17,18-EETeTr y su agonista sintético más potente (C13) comparten el mismo mecanismo de acción celular según lo juzgado por las respuestas idénticas a varias intervenciones farmacológicas.

Materiales y métodos

15 El bioensayo con los NRCM se realizó como se describe en los ejemplos 25 y 26. Los compuestos utilizados como inhibidores putativos de efectos agonistas fueron: ácido 11,12-epoxieicosatrienoico (11,12-EET de Cayman Chemicals; utilizado en una concentración final de 30 nM), AH6089 (antagonista inespecífico de EP2 y receptores prostanoideos relacionados de Cayman Chemical; utilizados en una concentración final de 10 μ M), calphostin C (inhibidor de PKC-épsilon de Sigma-Aldrich; utilizado en una concentración final de 100 nM) y H89 (inhibidor de PKA de Sigma-Aldrich; utilizado en una concentración final de 1 μ M). Los NRCM cultivados se pre-incubaron sin o con uno de los compuestos indicados en la Fig. 4 durante 5 min antes de que se determinara el efecto de los siguientes agonistas: EPA (3,3 μ M), 17, 18-EETeTr (30 nM) o C13 (30 nM). En algunos experimentos, los NRCM se estimularon con un agonista del receptor prostanoide EP2 selectivo (butaprost de Sigma-Aldrich; utilizado en una concentración final de 100 nM) para proporcionar un control del efecto de ciertos inhibidores.

25 Resultados

Los resultados se presentan en la Fig. 4. Los efectos cronotrópicos negativos de EPA, 17,18-EETeTr y el compuesto C13 fueron fuertemente inhibidos por 11,12-EET, C3, AH6089 y calphostin C pero no fueron afectados por H89. Estos resultados demuestran que EPA, 17,18-EETeTr y su análogo sintético más potente comparten el mismo perfil inhibidor y por lo tanto confirman que estos compuestos ejercen su efecto biológico mediante mecanismos celulares idénticos. Más concretamente, los resultados indican que los tres agonistas compiten con 11,12-EET, C3 y AH6089 para la unión y activación de la misma diana primaria (el receptor epoxieicosanoide de omega-3 putativo) y que la vía de señalización subsiguiente incluye la activación de una isoforma de proteína cinasa C como componente esencial. En contraste, para EPA, 17,18-EETeTr y C3, butaprost ejerció un efecto cronotrópico positivo. El efecto de butaprost fue bloqueado por AH6089 y H89 pero no por C3 y calphostin C. Por lo tanto, tanto la diana primaria de butaprost (receptor EP2) como la vía de señalización inducida por butaprost (participación de PKA en lugar de PKC) son diferentes de aquella de EPA, 17,18-EETeTr y su análogo sintético.

Fig. 4: Los efectos cronotrópicos negativos de EPA (01), 17,18-EETeTr (02) y del agonista sintético C13 son bloqueados por 11,12-EET, el compuesto C3, AH6089 (antagonista del receptor prostanoide no selectivo) y calphostin C (inhibidor de PKC) pero no por H89 (inhibidor de PKA). El efecto cronotrópico positivo de butaprost (agonista EP2) es bloqueado por AH6089 y H89, pero no por C3 y calphostin C.

Ejemplo 22:

Los agonistas de 17,18-EETeTr protegen contra la sobrecarga de calcio y la estimulación β -adrenérgica

Este ejemplo demuestra que las respuestas inducidas por estrés de los cardiomiocitos, como el aumento de concentraciones de Ca^{2+} extracelular o la estimulación β -adrenérgica, son suprimidas por el agonista de 17,18-EETeTr, C11.

Materiales y métodos

El compuesto C11 se sintetizó como se describió anteriormente (ejemplo 11). Los NRCM se aislaron y cultivaron como en el Ejemplo 19. La concentración basal de Ca^{2+} del medio fue 1,2 mM. El aumento de las concentraciones de Ca^{2+} extracelular (2,2, 5,2 y 8,2 mM) se ajustó añadiendo cantidades adecuadas de una disolución de CaCl_2 1 M a los cultivos. Se empleó isoproterenol (de Sigma-Aldrich) como el agonista β -adrenorreceptor y se añadió a los cultivos para dar concentraciones finales de 0,1, 1 o 10 μ M. Se usó C11 en una concentración final de 30 nM y se añadió a los cultivos 5 min antes de cambiar la concentración de Ca^{2+} o de añadir isoproterenol. Los controles se efectuaron en ausencia de C11.

Resultados

Los resultados se presentan en la Fig. 5. En los experimentos control, los NRCM respondieron a mayores concentraciones de Ca^{2+} extracelular con incremento masivo de la velocidad de los latidos. La pre-incubación con C11 redujo significativamente la velocidad de los latidos de los NRCM no solamente bajo condiciones basales (1,2 mM Ca^{2+}) sino también a concentraciones de Ca^{2+} superiores de hasta 8,2 mM (Fig. 5A). De manera similar, C11 redujo la respuesta a concentraciones en aumento de isoproterenol, que actúa como agonista adrenergico y potencia así la contractilidad y la velocidad de los latidos de los NRCM (Fig. 5B).

Fig. 5: El agonista sintético C11 suprime la respuesta de los NRCM a la estimulación β -adrenérgica (isoproterenol, Fig. 5A) y a las concentraciones en aumento de Ca^{2+} extracelular (Fig. 5B).

Ejemplo 23:

Efecto antiarrítmico de agonistas 17,18-EETeTr bajo condiciones *in vivo*

Este ejemplo demuestra que el análogo agonista C17 reduce las arritmias inducidas por infarto de miocardio.

Materiales y métodos

Diseño del estudio: para conocer los efectos *in vivo* de los agonistas de 17,18-EETeTr sintéticos: se realizaron estudios de infarto de miocardio en ratas macho Wistar. En síntesis, ratas que pesaban 220-250 g se aleatorizaron para recibir una inyección iv rápida del compuesto C17 (100 μg en 300 μl 0,9% NaCl) o solamente 300 μl 0,9% NaCl como vehículo control dos horas antes de la inducción del infarto de miocardio. Para aplicación segura de la inyección, los animales fueron ligeramente anestesiados con isoflurano. Dos horas después, los animales fueron nuevamente anestesiados con una mezcla de cetamina y xilazina (i.v.). Se inició el monitoreo continuo del ECG superficial (EPTracer, Países Bajos) y se mantuvo hasta el final del estudio. Después de registrar el ECG basal, se indujo el infarto de miocardio por ligadura de la arteria descendente anterior izquierda (LAD). Una hora después del infarto de miocardio, los animales fueron sacrificados y se cosecharon los órganos. Se tomaron muestras de orina, sangre, hígado, riñón y corazón para posterior análisis.

Métodos de análisis de arritmia: Se calculó la carga de taquicardia ventricular como la suma de todos los eventos arrítmicos que se originaron en el miocardio ventricular, los cuales se observaron dentro de la primera hora de la inducción del infarto de miocardio. Con el fin de cuantificar no solamente la frecuencia sino también la intensidad de las arritmias ventriculares, se calculó una puntuación para la intensidad de la arritmia. Esta puntuación se calculó como la suma del número de eventos de arritmia diferentes (PVC, doblete, triplete, VT < 1,5 seg, VT \geq 1,5 seg), cada clase factorizada por un índice de intensidad en aumento de 1-5 (p. ej., PVC x 1, dobletes x 2, ... , VT \geq 1,5 seg x 5).

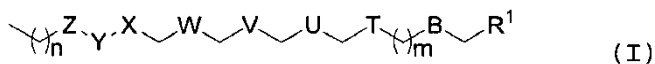
Resultados

Los resultados se presentan en la Fig. 6. La inyección rápida del agonista de 17,18-EETeTr sintético (compuesto C17) no indujo ningún efecto colateral negativo obvio. Las arritmias ventriculares ocurrieron después de la ligadura de la arteria coronaria y se observaron como contracciones ventriculares prematuras (PVC) individuales, periodos cortos de taquicardia ventricular (VT) no sostenida y taquicardia/fibrilación ventricular. Las ratas tratadas con agonista de 17,18-EETeTr sintético redujeron significativamente la carga de la taquicardia ventricular en comparación con los controles ($7526,2 \pm 5664,3$ vs. $56377,4 \pm 17749,9$ ms/h, $p < 0,05$, $n=5$ por grupo); Fig. 6A. Asimismo, la puntuación de la intensidad de la arritmia fue inferior (125 ± 25 vs. 336 ± 93 unidades arbitrarias, $n=5$ por grupo) en el grupo de agonista de 17,18-EETeTr; Fig. 6B.

Fig. 6: El tratamiento con el compuesto C17, un agonista sintético de 17, 18-EETeTr, reduce la frecuencia (A) y la intensidad (B) de las arritmias cardíacas en un modelo de rata de infarto de miocardio.

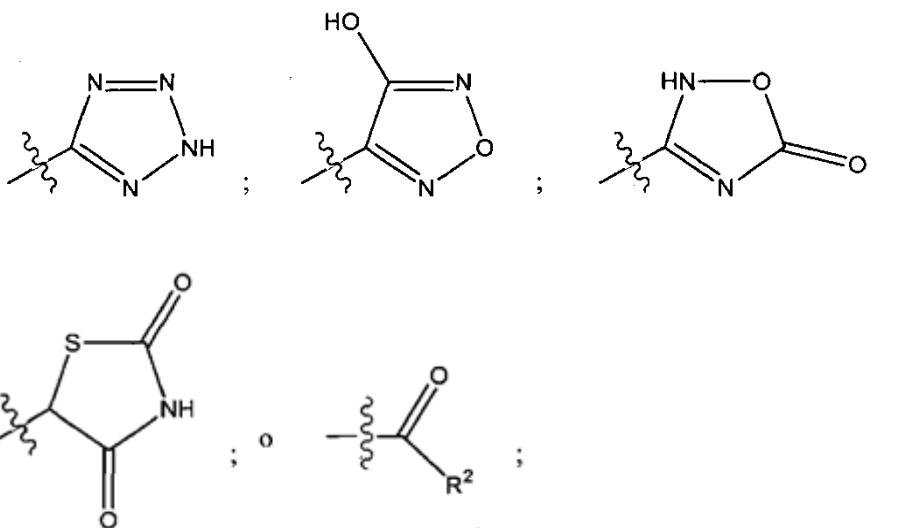
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I):



5 o una de sus sales, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables, o una de sus formulaciones farmacológicamente aceptables, en donde

R¹ se selecciona entre



10

R² es hidroxilo, heteroalquilo, alcoxi, polialcoxilalquilo, NR³R⁴, (NHS(O)₂-m-(C₆H₄)N₃ o Xaa_o;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente uno del otro entre un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

15 Xaa es Gly, un D,L, D o L-aminoácido convencional, un D,L, D o L-aminoácido no convencional o un péptido 2 a 10-mer, en donde Xaa está unido a -C(O) por un enlace amida;

o es un número entero seleccionado entre 1 y 10;

B es CH₂, O o S;

m es un número entero entre 1 y 6;

T, U y W son cada uno -CH₂CH₂-;

20 V es cis o trans -CH=CH-;

X está ausente o se selecciona entre CH₂ y NR⁵;

Z se selecciona entre CH₂ y NR⁵;

R⁵ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente uno del otro entre un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

25 Y es -C(O)- o -C(O)-C(O)-; y

n es un número entero entre 0 y 6.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R¹ es -COR².

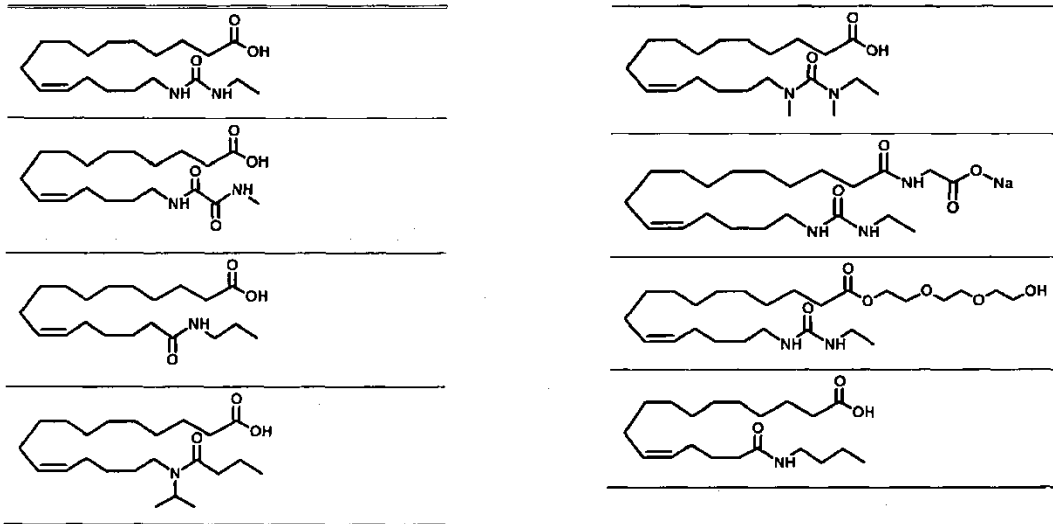
3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde m es 1.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 0 o 1.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es NR⁵ en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde Z es NR⁵ en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

5 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre:



10 8. Una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y, opcionalmente, una sustancia vehículo y/o un adyuvante.

9. El compuesto o la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso como medicamento.

10. El compuesto o la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de daño cardíaco.

15

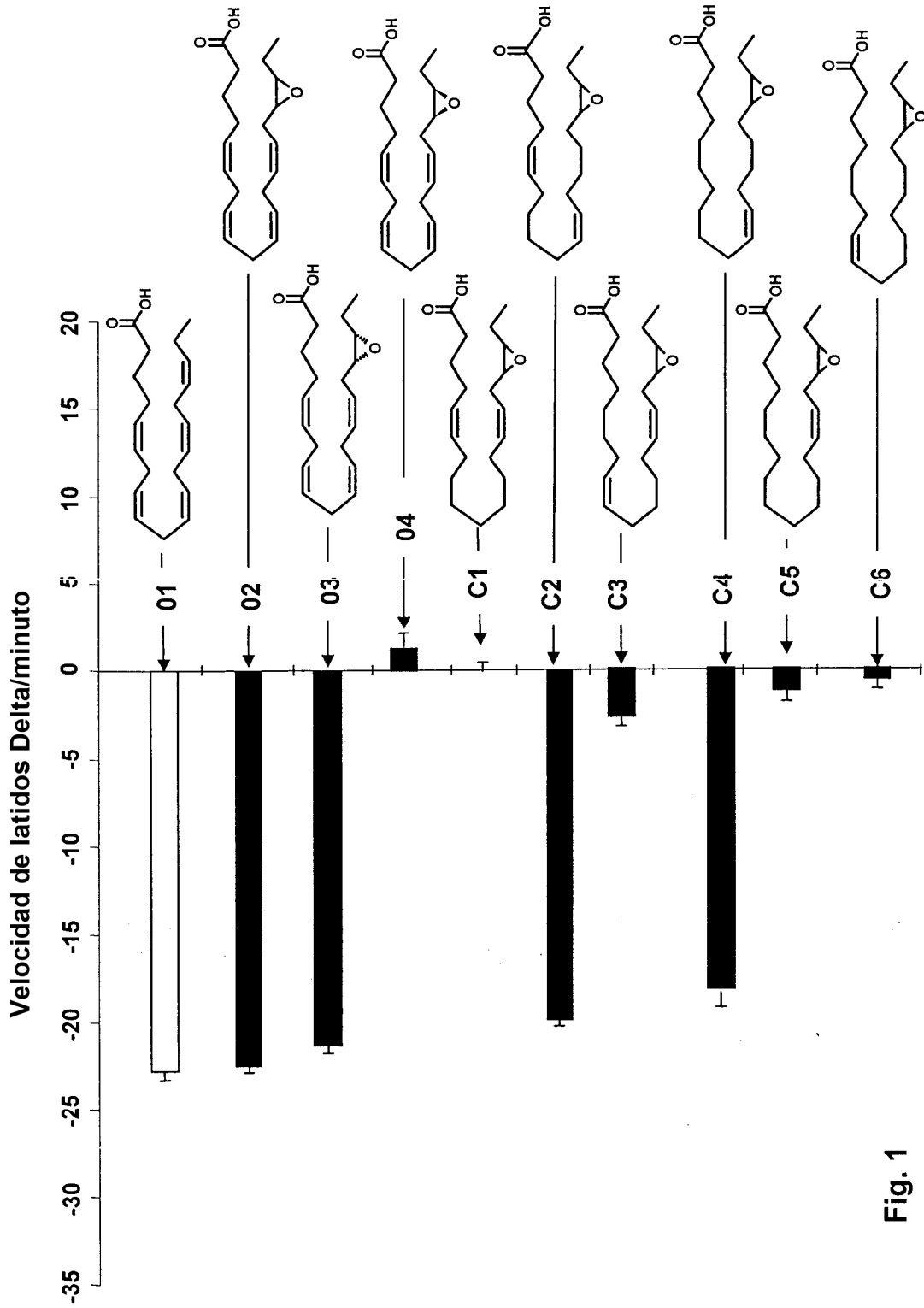


Fig. 1

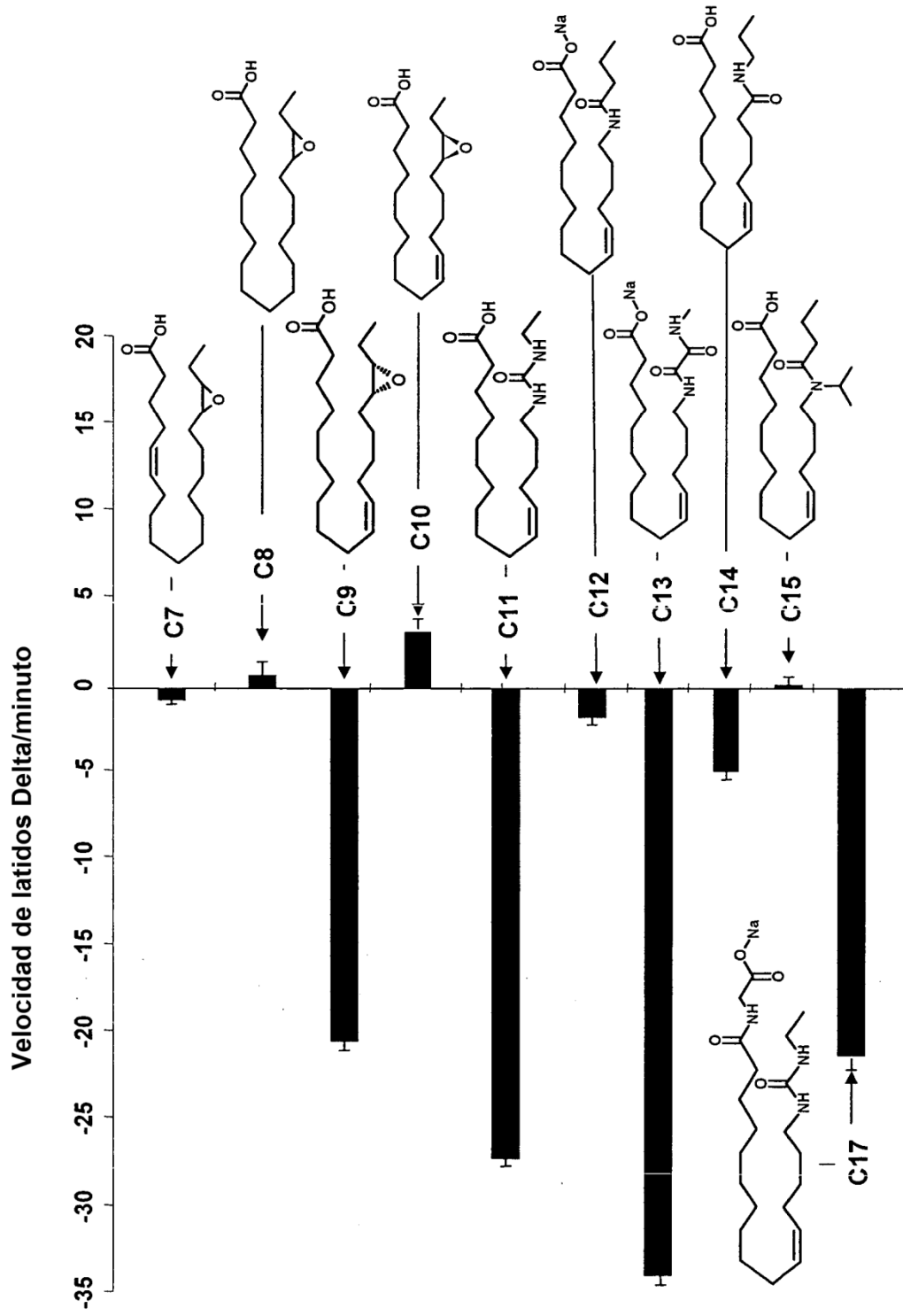


Fig. 1 (continuación)

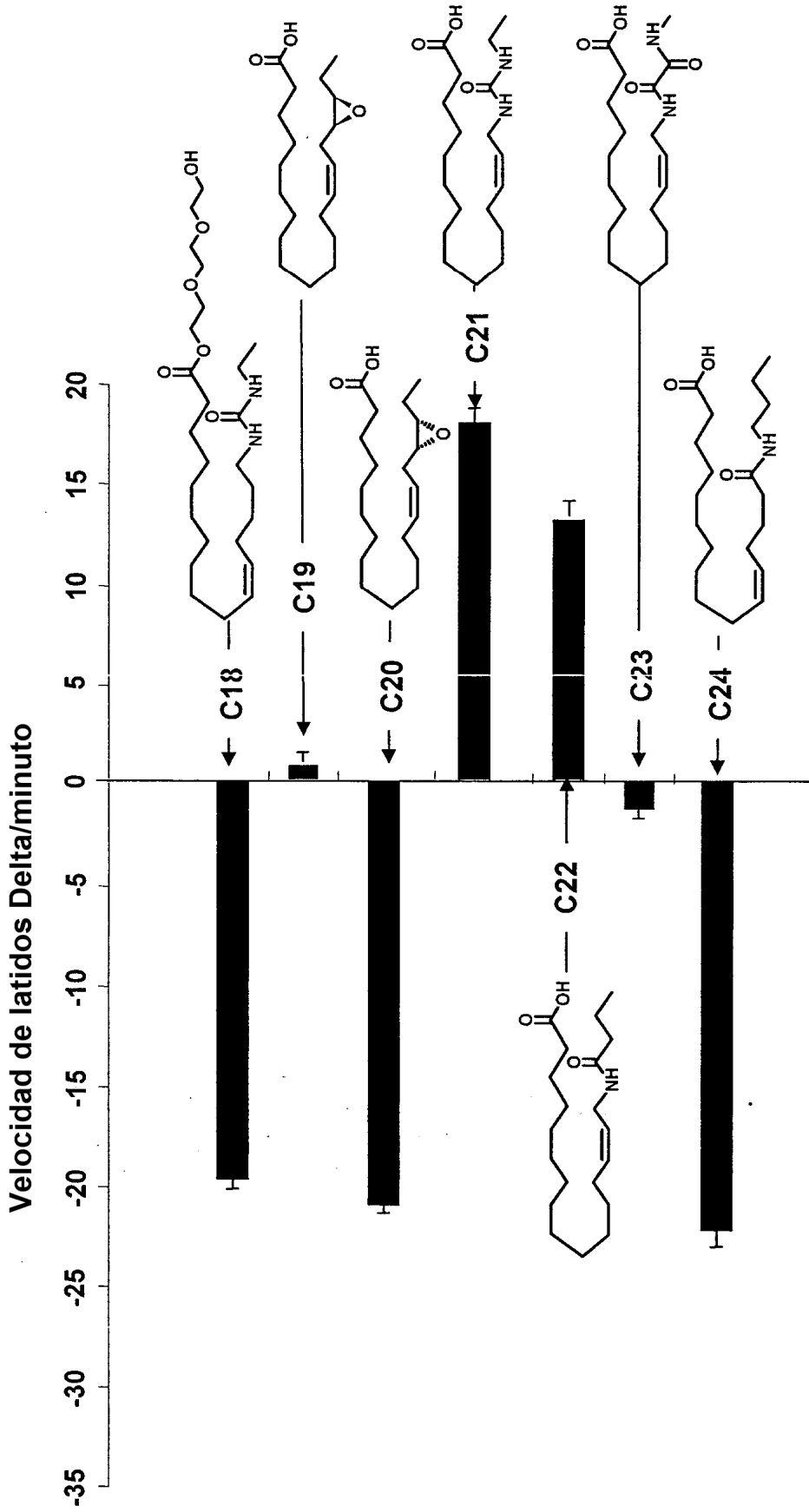


Fig. 1 (continuación)

Fig. 2

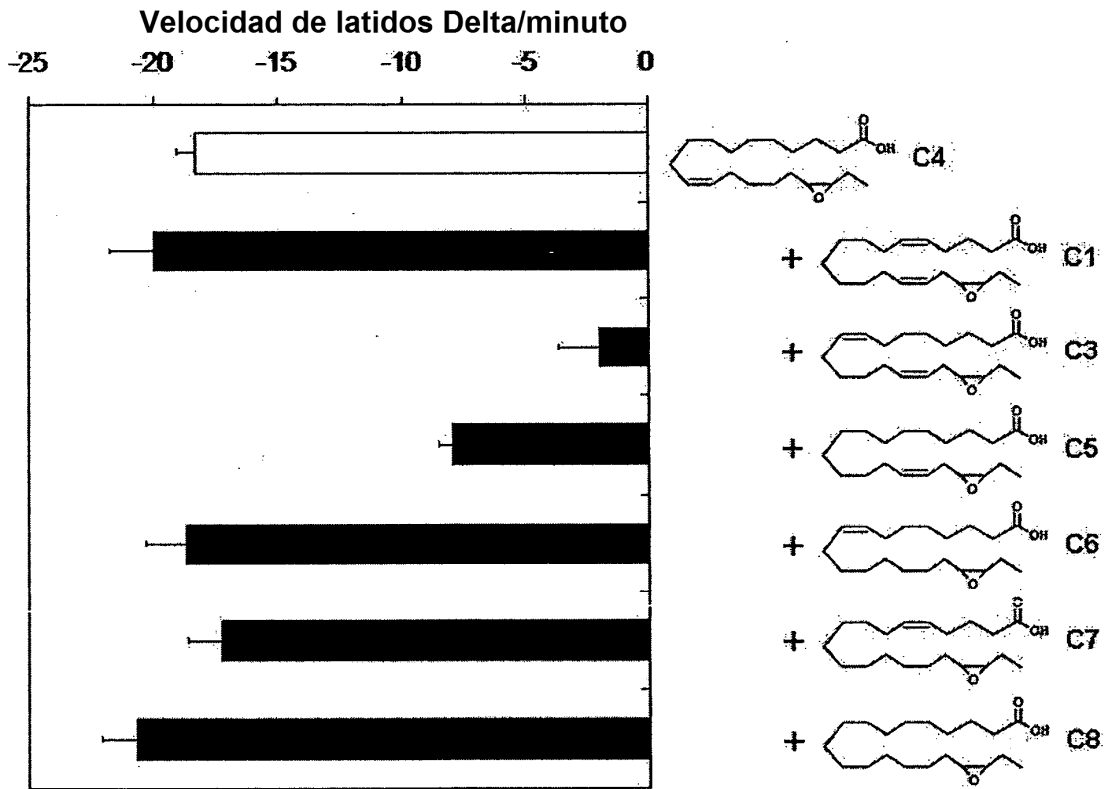


Fig. 3

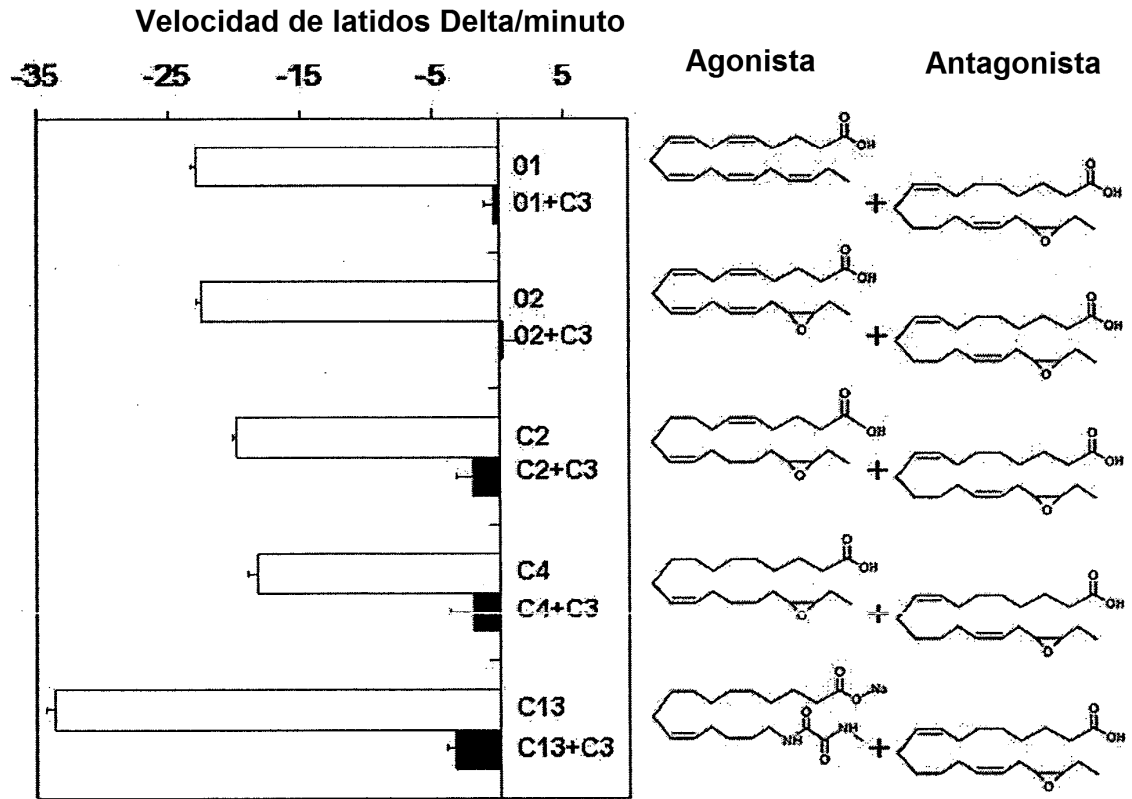


Fig. 4

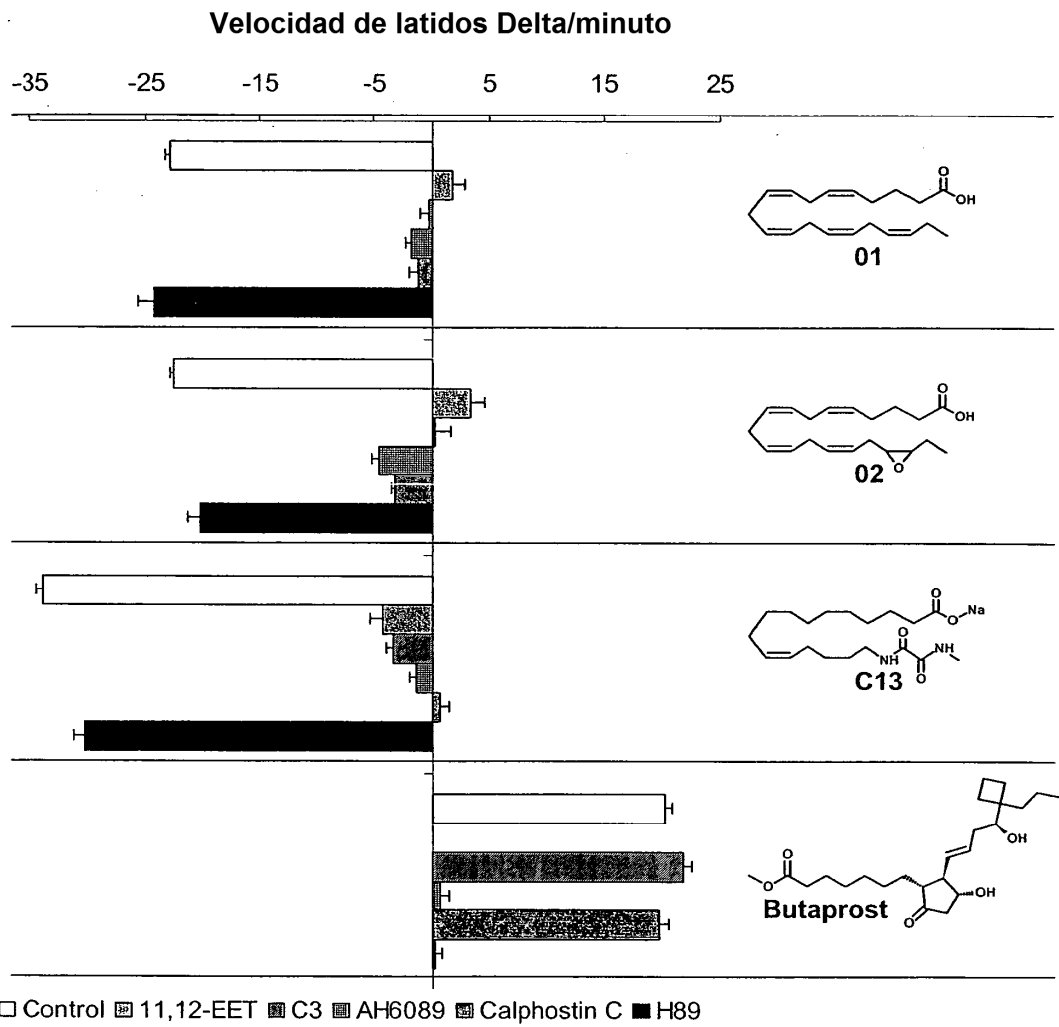


Fig. 5

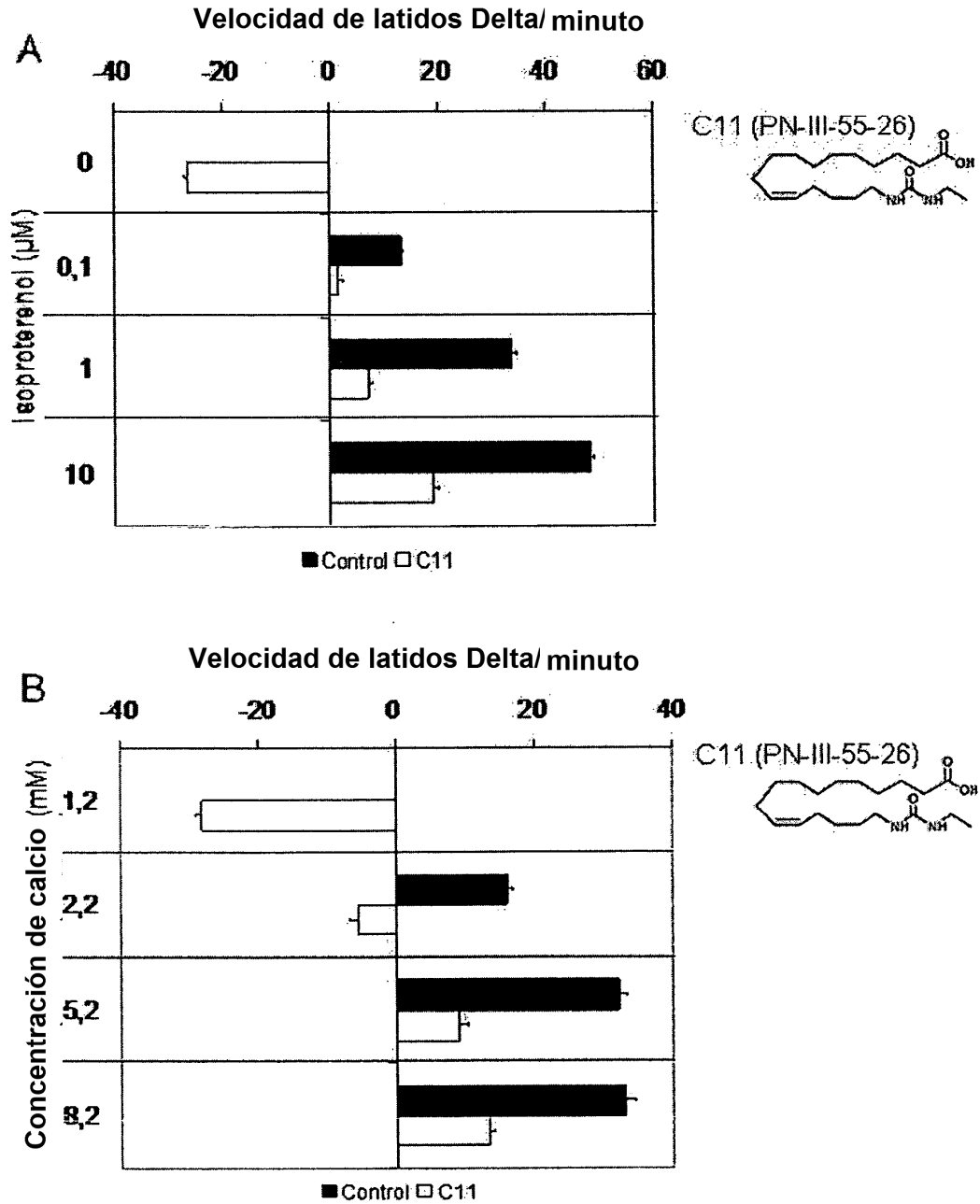


Fig. 6

