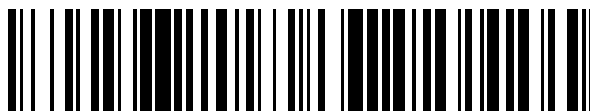


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 635**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/06** (2006.01)

**C07D 207/12** (2006.01)

**C07D 417/06** (2006.01)

**C07D 207/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/029057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14144584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14729106 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2989098**

54 Título: **Compuestos de difluorolactama como agonistas selectivos del receptor EP<sub>4</sub> para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por EP<sub>4</sub>**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361793736 P**

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

**04.10.2017**

73 Titular/es:

**CAYMAN CHEMICAL COMPANY,  
INCORPORATED (50.0%)  
1180 E. Ellsworth Road  
Ann Arbor, Michigan 48108, US y  
MYOMETRICS, LLC (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BARRETT, STEPHEN, DOUGLAS;  
COLOMBO, JOSEPH, MICHAEL;  
GERMAIN, BRADLEE, DAVID;  
ENDRES, GREGORY, WILLIAM;  
KORNILOV, ANDRIY;  
KRAMER, JAMES, BERNARD;  
UZIEBLO, ADAM;  
CISKE, FRED, LAWRENCE;  
MAXEY, KIRK, M.;  
O'MALLEY, JAMES, PAUL y  
OWEN, THOMAS, ALLEN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 635 635 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

Compuestos de difluorolactama como agonistas selectivos del receptor EP<sub>4</sub> para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por EP<sub>4</sub>

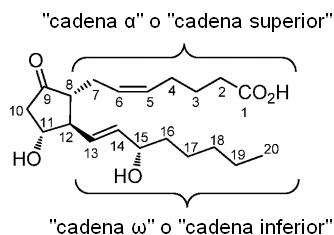
Campo de la invención

La materia objeto que se desvela y reivindica en el presente documento se centra en nuevos derivados de pirrolidin-2-ona ( $\gamma$ -lactama) selectivos del receptor EP<sub>4</sub> y sus usos como terapias para enfermedades y afecciones mediadas por el receptor EP<sub>4</sub>.

Antecedentes de la invención

El ácido araquidónico (abreviado AA en el presente documento) es un ácido graso poliinsaturado (PUFA) ubicuo que se encuentra esterificado en fosfolípidos en el alcohol secundario de glicerol en todas las membranas celulares de los mamíferos. La hidrólisis enzimática del AA mediante fosfolipasa 2 citosólica inducida por calcio (Ca<sup>2+</sup>) (cPLA2) libera AA, que se puede convertir catalíticamente mediante la ciclooxigenasa (COX) en la prostaglandina H<sub>2</sub> intermedia seguido de isomerización enzimática posterior en prostaglandinas (PG) de origen natural y tromboxanos. Los cinco prostanoides principales incluyen prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ), prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>), y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), (Jahn, U. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 5894-5955; Wymann, M. P. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2008, 9, 162-176; Samuelsson, B. *et al.*, *Ann. Rev. Biochem.* 1978, 47, 997-1029). Estas cinco prostaglandinas son mediadores lipídicos que interactúan con cinco miembros específicos de una subfamilia distinta de prostanoides de receptores acoplados a proteína G (GPCRs), denominados FP, DP<sub>1-2</sub>, IP, TP, y EP<sub>1-4</sub>, respectivamente (Breyer, R. M. *et al.*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001, 41, 661-690). Se ha estudiado la farmacología, señalización, y fisiología de las prostaglandinas y los receptores de PG y están bien documentadas (Hata, A. N. *et al.*, *Pharmacol. Ther.* 2004, 103(2), 147-166; ElAttar, T. M. A., *J. Oral Pathol. Med.* 1978, 7(5), 239-252; Poyser, N. L., *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1973, 2(3), 393-410). Las prostaglandinas son moléculas de señalización local de vida corta que no se almacenan en las células o los tejidos sino que se producen cuando es necesario por células específicas de prácticamente todos los tejidos corporales. Sus células diana residen en la inmediata vecindad de sus sitios de secreción. Las funciones bien conocidas de las PG incluyen regulación de estimulación, crecimiento, y diferenciación celular, respuesta inmune e inflamación, alergia, asma, dolor, acción vasomotora, neuromodulación, presión intraocular, y agregación de plaquetas, así como mediación de fiebre, control del flujo sanguíneo renal, e inducción del parto (Negishi, M. *et al.*, *Prog. Lipid Res.* 1993, 32(4), 417-434).

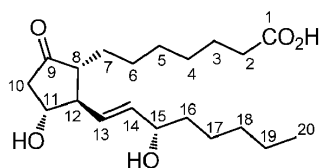
Como es el caso de la mayoría de las prostaglandinas, la biosíntesis de PGE<sub>2</sub> comienza con la liberación de AA libre de su forma esterificada en la membrana celular. Una enzima clave implicada en la biosíntesis de PGE<sub>2</sub> es la prostaglandina H sintasa (PGHS). PGHS posee función tanto de COX como de peroxidasa. La actividad de COX estimula la conversión de AA libre en la endoperóxido prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) inestable mediante la inserción doble de oxígeno. Una molécula de oxígeno insertada se reduce posteriormente mediante la actividad de peroxidasa de PGHS para proporcionar la PGH<sub>2</sub> intermediada de cascada biosintética versátil. La enzima dependiente de glutatión prostaglandina E sintasa (PGES) estimula la isomerización de PGH<sub>2</sub> en PGE<sub>2</sub> mediante la apertura del anillo de peróxido de PGH<sub>2</sub> para proporcionar el andamio de hidroxipentanona altamente funcionalizado de PGE<sub>2</sub>.



PGE<sub>2</sub>

La fisiología de PGE<sub>2</sub> y la farmacología de sus cuatro subtipos de receptor complementario conocidos denominados EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, y EP<sub>4</sub> se encuentran entre los campos más ampliamente estudiados y publicados de la investigación de PG (Sugimoto, Y. *et al.*, *J. Biol. Chem.* 2007, 282(16), 11613-11617; Suzuki, J. *et al.*, *Prostaglandins* 2010, 127-133; Regan, J. *et al.*, *Life Sciences* 2003, 74(2-3), 143-153; Bouayad, A. *et al.*, *Current Ther. Res.* 2002, 63(10), 669-681; Breyer, M. *et al.*, *Kidney Int., Suppl.* 1998, 67, S88-S94; Breyer, M. *et al.*, *Amer. J. Physiol.* 2000, 279(1, Parte 2), F12-F23; Negishi, M. *et al.*, *Recent Res. Dev. Endocrinol.* 2000, 1(1), 133-143; Ma, W. *et al.*, *Prog. Inflamm. Res.* 2006, 39-93; Mutoh, M. *et al.*, *Current Pharmaceutical Design* 2006, 12(19), 2375-2382; Hebert, R. *et al.*, *Current Topics in Pharmacology* 2002, 6, 129-137; Coleman, R. *et al.*, *Pharm. Rev.* 1994, 46(2), 205-229). PGE<sub>2</sub> se une a cada uno de los cuatro receptores EP con alta afinidad (Anderson, L. *et al.*, *Journal of Reproduction and Fertility*,

1999, 116, 133-141). La prostaglandina PGE<sub>1</sub> (análogo de cadena α saturada de PGE<sub>2</sub>), el principal eicosanoide sintetizado biológicamente a partir del ácido dihomo-γ-linolénico (DGLA) en respuesta a diversos estímulos, también se une de forma eficaz a los cuatro subtipos de receptor EP.



PGE<sub>1</sub>

5

El receptor EP<sub>4</sub> se expresa en una gran diversidad de tejidos incluyendo los tejidos esquelético, muscular, nervioso central y periférico, inmune, respiratorio, cardiovascular, digestivo, excretor, y reproductor y se sabe que está implicado en procesos y afecciones tales como crecimiento y remodelación ósea, osteoporosis, relajación de músculo liso, neuroprotección, inflamación ocular, respuesta inmune, y cáncer. La modulación del receptor EP<sub>4</sub> también puede estar implicada en el desarrollo neonatal del sistema circulatorio (Fan, F. *et al.*, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 2010, 37, 574-580; Bouayad, A. *et al.*, *Current Ther. Res.* 2002, 63(10), 669-681; Bouayad, A. *et al.*, *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2001, 280, H2342-H2349). La activación del receptor EP<sub>4</sub> mediante PGE<sub>2</sub> aumenta los niveles intracelulares de AMPc, lo que conduce a efectos corriente abajo asociados a la actividad antiapoptótica y citoprotección (Fujino, H. y Regan, J., *Trends in Pharmacological Sciences*, 2003, 24(7), 335-340; Hoshino, T. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2003, 278(15), 12752-12758; Takahashi, S. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 1999, 58(12), 1997-2002; Quiroga, J. *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 1993, 58(1), 67-91).

10

15

20

Se ha informado que los agonistas del receptor EP<sub>4</sub> son útiles en la disminución de la presión intraocular y tienen aplicación en el tratamiento de glaucoma. Prasanna, G. *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 2009, 89 (5), 608-17; Luu, K. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 331(2), 627-635; Saeki, T. *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, 50 (5) 2201-2208. Documento de Patente WO03/047513.

25

También se ha informado que los agonistas del receptor EP<sub>4</sub> induce en la remodelación ósea y tienen uso en el tratamiento de osteoporosis. Iwaniec, U. *et al.*, *Osteoporosis International*, 2007, 18 (3), 351-362; Aguirre, J. *et al.*, *J. Bone and Min. Res.*, 2007, 22(6), 877-888; Yoshida, K. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, 99 (7), 4580-4585. Hayashi, K. *et al.*, *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2005, 87-B (8), 1150-6.

30

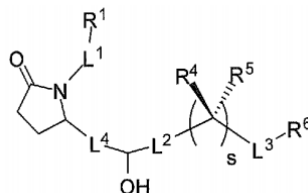
El documento de Patente WO 03/103604 describe compuestos de 5-pirrolidinona 1,2-sustituidos que pueden ser útiles para tratar o prevenir osteoporosis y otras enfermedades o trastornos destructivos óseos.

35

El documento de Patente WO 2011/003058 describe derivados de prostaciclina que pueden ser útiles para tratar enfermedades y afecciones que se tratan de forma beneficiosa con prostaciclina. Tales afecciones y enfermedades pueden incluir enfermedades óseas, tales como edema de médula ósea, osteonecrosis y osteoartritis.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I)



(I)

40

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

45

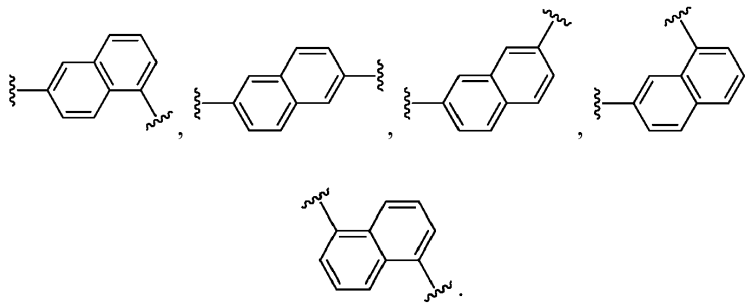
L<sup>1</sup> es

a) alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en la que el alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;

b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-G-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-; en la que t es 0, 1 o 2, p es 0, 1, 2 o 3, y t + p = 0, 1, 2, 3 o 4; o

c)  $-(CH_2)_n-G^1-(CH_2)_p-$ ,  $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$ ,  $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$  o  $-(CH_2)_n-C(R^{12})=C(R^{12})-G^2-$ , en la que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y  $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$  o 6;

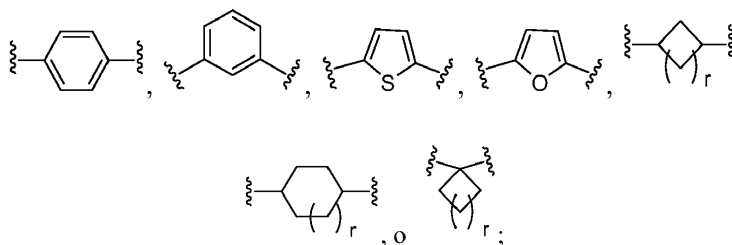
G es



G<sup>1</sup> es O, C(O), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, o NR<sup>7</sup>; en la que R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

10

G<sup>2</sup> es



15

en la que G<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> es COOR<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, PO(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, o tetrazol-5-ilo;

20

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o arilo;

R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COR<sup>11</sup>, OR<sup>9</sup>, o SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

25

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>12</sup>, en cada caso, es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

30

L<sup>4</sup> es  $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ ,  $-C(R^2)=C(R^3)-$ ,  $-C\equiv C-$ , o



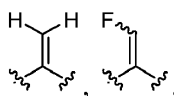
en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H, CH<sub>3</sub>, fluoro o cloro;

35

L<sup>2</sup> es  $-CH_2-$  o un enlace;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente H, F, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>,

40



o



L<sup>3</sup> es alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, en la que el alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;

R<sup>6</sup> es arilo, heteroarilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>; en la que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y -alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y en la que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, y haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en COOR<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, PO(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, y tetrazol-5-ilo;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o arilo;

R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COR<sup>11</sup>, OR<sup>9</sup>, o SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

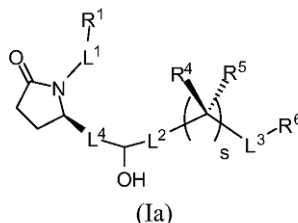
R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

r es 0 o 1; y

s es 0 o 1;

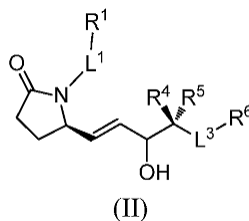
para su uso en el tratamiento de osteoporosis, fractura ósea, pérdida ósea, pérdida ósea debida a enfermedad periodontal, un hueso del diente que ha experimentado implante, una articulación que va a experimentar o ha experimentado implante ortopédico, o un vertebrado que ha experimentado fusión espinal, o para aumentar la densidad ósea.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (Ia)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, y s son como se definen en el presente documento para su uso de acuerdo con el primer aspecto.

En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L<sup>1</sup>, y L<sup>3</sup> son como se definen en el presente documento para su uso de acuerdo con el primer aspecto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, sal de un solvato, o solvato de una sal del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos que se unen al receptor EP<sub>4</sub> con alta afinidad y actividad agonista. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden poseer selectividad por el receptor EP<sub>4</sub> sobre otros receptores EP. En ciertas otras realizaciones, los compuestos de la invención pueden poseer selectividad por el receptor EP<sub>4</sub> frente a otros receptores EP y otros receptores de prostaglandina.

En otro aspecto, la presente invención divulga un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el receptor EP<sub>4</sub> por administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición de fórmula (I), (Ia), o (II). Tales enfermedades o trastornos incluyen los relacionados con elevada presión intraocular tales como glaucoma. Otras enfermedades o afecciones tratables mediante los compuestos y composiciones de la invención incluyen las asociadas a pérdida ósea excesiva, tales como osteoporosis.

La presente divulgación también proporciona métodos para preparar los compuestos de fórmula (I), (IA), o (II).

En otro aspecto, la divulgación proporciona compuestos intermedios útiles en la preparación de agonistas de EP<sub>4</sub>. En otro aspecto más, la divulgación proporciona métodos para preparar los compuestos intermedios.

En el presente documento se proporciona además el uso de los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, sales de solvatos, o solvatos de sales de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades o afecciones que se describen en el presente documento, solos o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

#### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa datos que muestran el efecto del Compuesto 2E en la estimulación del crecimiento óseo en el modelo de defecto calvarial en ratas.

#### Descripción detallada

##### Definición de términos

El término "agonista" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto, cuyo efecto biológico es mimetizar la acción del agonista natural PGE<sub>2</sub>. Un agonista puede tener una eficacia total (es decir, equivalente a PGE<sub>2</sub>), una eficacia parcial (eficacia máxima inferior en comparación con PGE<sub>2</sub>), o una eficacia supermáxima (eficacia máxima mayor en comparación con PGE<sub>2</sub>). Un agonista con eficacia parcial se denomina "agonista parcial". Un agonista con eficacia supermáxima se denomina "superagonista".

El término "alquilo" como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Algunos ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

El término "alqueno" como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alquino", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos incluyen propinilo, butinilo, pentinilo, y similares.

El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Algunos ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

El término "alquilenilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero no se limitan a -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CH=CH- y -CH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>3</sub>)-.

El término "alquiniilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos de alquiniilo incluyen, pero no se limitan a -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C≡C- y -C≡C-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

El término "alcoxi" como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular principal a través de un grupo C(O).

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", y "haloalquino" como se usan en el presente documento, significan, respectivamente un grupo alquilo, alqueno, o alquino, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Por ejemplo, algunos ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilo, y similares.

El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Algunos ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, indanilo, o indenilo. El fenilo y los arilos bicíclicos están unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono contenido en el fenilo o arilo bicíclico.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico condensado. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 5 miembros contiene dos dobles enlaces, y uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos como átomos de anillo. El anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres, o cuatro heteroátomos como átomos de anillo. Algunos ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico es un sistema de anillos de 8 a 12 miembros que tiene un heteroarilo monocíclico condensado con un anillo adicional; en el que el anillo adicional puede ser aromático o estar parcialmente saturado, y puede contener heteroátomos adicionales. Algunos ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, 1,3-benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, cromenilo, furopiridinilo, indolilo, indazolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolopiridina, quinolinilo, tienopiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridinilo, y 2,3-dihidrofuro[3,2-b]piridinilo. Los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico están conectados al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los grupos heteroarilo monocíclico y bicíclico.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos carbocíclico que contiene 3, 4, 5, 6, 7, o 8 átomos de carbono y cero heteroátomos como átomos de anillo, y cero dobles enlaces. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden contener un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que unen dos átomos de carbono adyacentes del grupo. Algunos ejemplos de tales sistemas con puente incluyen, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo. Los grupos cicloalquilo que se describen en el presente documento se pueden adjuntar al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible.

El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo espirocíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene un heteroátomo y opcionalmente un doble enlace. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos. El anillo de 6, 7, u 8 miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos. Algunos ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 3,4-dihidropirano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetano, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un sistema de anillos de 5-12 miembros que tiene un heterociclo monocíclico condensado con un fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado, u otro anillo heterocíclico monocíclico. Algunos ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzoditioalilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. Heterociclo espirocíclico significa un anillo de heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, 7, u 8 miembros en el que dos de los sustituyentes en el mismo átomo de carbono forman un anillo monocíclico de 3, 4, 5, o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos alquilo. Algunos ejemplos de un espiroheterociclo incluyen, pero no se limitan a, 5-oxaespiro[3,4]octano y 8-azaespiro[4,5]decano. Los grupos de heterociclo monocíclico y bicíclico de la presente invención pueden contener un puente de alqueno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que une dos átomos no adyacentes del grupo. Algunos ejemplos de tal heterociclo con puente incluyen, pero no se limitan a, 2-azabicyclo[2.2.1]heptano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanoisoquinolinilo, y oxabicyclo[2.2.1]heptano. Los grupos de heterociclo monocíclico, bicíclico, y espirocíclico están conectados al grupo

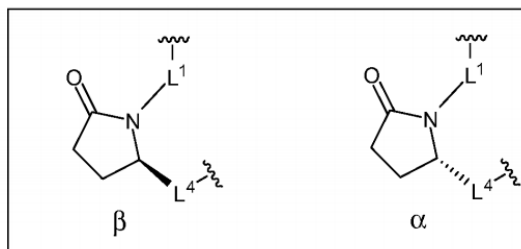
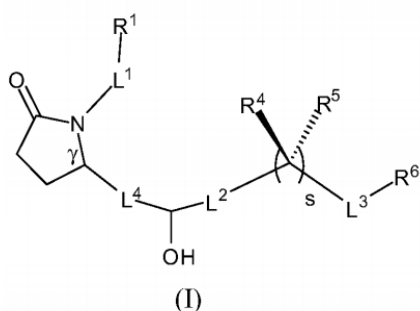
molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los grupos heterociclo monocíclico, bicíclico, y espirocíclico.

5 Los términos tales como "alquilo", "cicloalquilo", "alquilenos", etc. puede ir seguidos por una denominación que indica el número de átomos presente en el grupo en un caso particular (por ejemplo, "alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", "alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", "alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>"). Estas denominaciones se usan como entienden generalmente los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, la representación de "C" seguido de un número en subíndice indica el número de átomos de carbono presentes en el grupo al que sigue. De ese modo, "alquilo C<sub>3</sub>" es un grupo alquilo con tres átomos de carbono (es decir, n-propilo, isopropilo). Cuando se da un intervalo, como en "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", los miembros del grupo al que sigue pueden tener cualquier número de átomos de carbono que esté dentro del intervalo indicado. Por ejemplo, un "alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>" es un grupo alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, comoquiera que se dispongan.

15 Un "paciente" como se usa en el presente documento se refiere a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) o un pájaro que tiene una afección que se puede tratar con los compuestos de la invención.

### Compuestos

20 De acuerdo con un aspecto general de la presente invención, se proporcionan compuestos útiles como agonistas del receptor EP<sub>4</sub>, así como composiciones y métodos relacionados con ello. Los compuestos de la invención tiene la estructura que se expone en la fórmula (I), (Ia), (II).



25 La Fórmula (I) se refiere a compuestos que tienen una estereoquímica  $\beta$  o una mezcla básicamente igual de estereoquímicas  $\beta$  y  $\alpha$  en la posición  $\gamma$  del anillo de lactama. Se excluyen los compuestos que tienen una estereoquímica  $\alpha$  pura o básicamente pura en la posición  $\gamma$ .

30 En algunas realizaciones de la invención, L<sup>1</sup> es alquilenos C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en la que el alquilenos C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En otras realizaciones, L<sup>1</sup> es alquilenos C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, opcionalmente sustituido. En algunos grupos de compuestos, L<sup>1</sup> es n-pentileno, n-hexileno, o n-heptileno cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En subgrupos de compuestos, L<sup>1</sup> es n-hexileno.

35 En otras realizaciones, L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-G-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-; en la que t, p, y G son como se definen en el presente documento. En algunos grupos de compuestos, t y p son ambos 0. En otros grupos de compuestos, t es 0 y p es 0, 1, 2 o 3. En otros grupos más de compuestos, p es 0 y t es 0, 1 o 2.

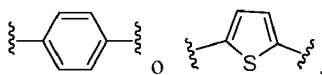
40 En otras realizaciones, L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, en la que G<sup>1</sup> es como se define en el presente documento, n es 1, 2, 3, 4 o 5 y p es 1, 2 o 3.

En otras realizaciones más, L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>- en las que G<sup>2</sup>, n y p son como se definen en el presente documento.

45 En otras realizaciones más, L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>- o -CH<sub>2</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-.

En otras realizaciones más, L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-G<sup>2</sup>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>- o -CH<sub>2</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-.

En algunas realizaciones L<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-. Por ejemplo, en algunos grupos de compuestos, G<sup>2</sup> es

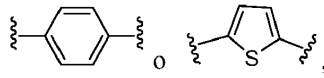


50

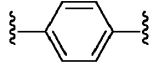


# ES 2 635 635 T3

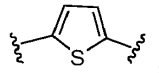
n es 2 y p es 0. En otros grupos,  $G^2$  es



5 n es 3 y p es 0. En otros grupos más,  $G^2$  es

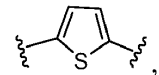
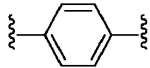


10 o

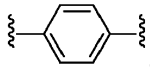


n es 2 y p es 0, 1, 2 o 3. En aún otros grupos,  $G^2$  es

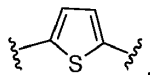
15 o



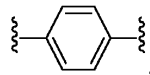
20 p es 0, y n es 2, 3, 4 o 5. En algunos subgrupos,  $G^2$  es



25 n es 2 y p es 0. En otros subgrupos,  $G^2$  es

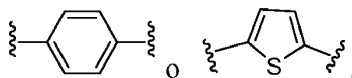


30 n es 3 y p es 0. En otros subgrupos,  $G^2$  es

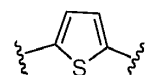


n es 1 y p es 1.

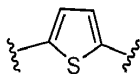
35 En otras realizaciones más,  $L^1$  es  $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$  o  $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$ . Por ejemplo, en algunos grupos de compuestos  $G^2$  es



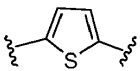
40 y n es 1. En ciertos subgrupos de compuestos  $G^2$  es



y n es 1. En otros subgrupos,  $L^1$  es  $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$ ,  $G^2$  es



y n es 1. En aún otros subgrupos, L<sup>1</sup> es  $-(CH_2)_n-C(H)\equiv C(H)-G^2-$ , G<sup>2</sup> es



5

y n es 1.

10 En los compuestos de fórmula (I), (Ia), o (II), R<sup>1</sup> es COOR<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, PO(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, o tetrazol-5-ilo; en las que R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) o arilo (por ejemplo, fenilo) y R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo, etilo), COR<sup>11</sup>, OR<sup>9</sup>, o SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; en las que R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo, etilo). En un grupo de compuestos, R<sup>1</sup> es COOH o COOCH<sub>3</sub>. En otro grupo de compuestos, R<sup>1</sup> es COOH.

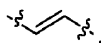
15

En los compuestos de fórmula (I) o (Ia), L<sup>4</sup> es  $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ ,  $-C(R^2)\equiv C(R^3)-$ ,  $-C\equiv C-$ , o



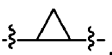
20

en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H, CH<sub>3</sub>, fluoro o cloro. En algunas realizaciones, L<sup>4</sup> es  $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$  y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno hidrógeno. En otras realizaciones, L<sup>4</sup> es  $-C(R^2)\equiv C(R^3)-$  y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno independientemente H, CH<sub>3</sub>, fluoro o cloro. En algunos grupos de compuestos, L<sup>4</sup> es  $-C(R^2)=C(R^3)-$  y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno. En ciertos subgrupos, L<sup>4</sup> es



25

En otras realizaciones, L<sup>4</sup> es  $-C\equiv C-$ . En aún otras realizaciones, L<sup>4</sup> es

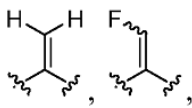


30

En los compuestos de fórmula (I) o (Ia), L<sup>2</sup> es  $-CH_2-$  o un enlace. En algunas realizaciones, L<sup>2</sup> es un enlace.

En los compuestos de fórmula (I), (Ia), o (II), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente H, F, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, etc.); o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),

35



o



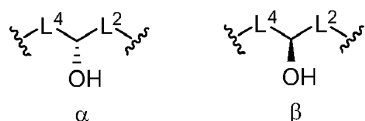
40

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) y R<sup>5</sup> es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, etc.). En otras realizaciones más, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son fluoro. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es metilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>5</sup> es metilo.

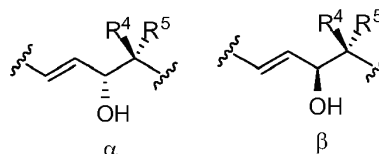
45

En los compuestos de fórmula (I), (Ia), o (II), la estereoquímica del grupo hidroxilo de la cadena inferior puede ser α o β o una mezcla de α y β.

Cadena inferior de Fórmula (I) y (Ia)



Cadena inferior de Fórmula (II)

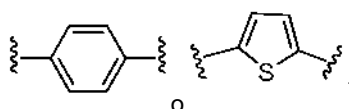


En algunas realizaciones,  $L^3$  es alquilileno  $C_2-C_6$ , en el que el alquilileno  $C_2-C_6$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En otras realizaciones,  $L^3$  es alquilileno  $C_2-C_6$ . Por ejemplo, en algunos grupos de compuestos,  $L^3$  es etinileno, propinileno, o butinileno. En algunos subgrupos de compuestos,  $L^3$  es  $-C\equiv C-$  o  $-CH_2-C=C-$ . En otros subgrupos,  $L^3$  es  $-C\equiv C-$ . En otros subgrupos,  $L^3$  es  $-CH_2-C=C-$ .

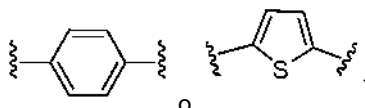
En algunas realizaciones de la invención,  $R^6$  es arilo o alquilo  $C_1-C_{10}$ , en el que el arilo está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otras realizaciones,  $R^6$  es arilo, alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , haloalquilo  $C_1-C_{10}$ , halocicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquenilo  $C_2-C_{10}$ , o haloalquinilo  $C_2-C_{10}$ , en el que el arilo está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En un grupo de compuestos,  $R^6$  es fenilo o alquilo  $C_1-C_6$ , en el que el fenilo está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En ciertos subgrupos,  $R^6$  es fenilo, metilo, etilo, o propilo.

En algunas realizaciones de la invención,  $R^6$  es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunos grupos de compuestos,  $R^6$  es arilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunos grupos de compuestos,  $R^6$  es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), haloalquilo  $C_1-C_3$  (por ejemplo,  $CF_3$ ), o -alquileno  $C_1-C_3$ -alcoxi  $C_1-C_3$  (por ejemplo,  $CH_2OCH_3$ ). En otras realizaciones de la invención,  $R^6$  es heterociclilo, alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , haloalquilo  $C_1-C_{10}$ , halocicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquenilo  $C_2-C_{10}$ , o haloalquinilo  $C_2-C_{10}$ , cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otras realizaciones,  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_{10}$  (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, octilo, etc.). En algunos grupos de compuestos,  $R^6$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, o n-pentilo. En subgrupos particulares de compuestos,  $R^6$  es metilo, etilo, o n-propilo.

En un aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I), (Ia), o (II), en la que  $L^1-R^1$  es alquileno  $C_3-C_7-R^1$ , en la que el alquileno  $C_3-C_7$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; o  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-R^1$ ,  $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-R^1$ , o  $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-R^1$ , en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y  $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$  o 6;  $G^2$  es



en la que  $G^2$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , y haloalcoxi  $C_1-C_3$ ;  $R^1$  es  $COOR^9$ ; y  $R^9$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ . En una realización de este aspecto de la invención  $L^1-R^1$  es n-hexilen- $COOR^9$ ,  $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-COOR^9$ ,  $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-COOR^9$ , o  $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-COOR^9$ ; en la que n es 1, 2 o 3, p es 0 o 1;  $G^2$  es



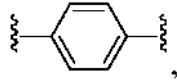
y  $R^9$  es H o  $CH_3$ .

En otra realización de este aspecto de la invención,  $L^1-R^1$  es alquileno  $C_3-C_7-R^1$  y el alquileno  $C_3-C_7$  está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes fluoro. En un grupo de compuestos, por ejemplo,  $L^1-R^1$  es n-pentilen- $COOR^9$ , n-hexilen- $COOR^9$ , n-heptilen- $COOR^9$ , etc., y  $R^9$  es H,  $CH_3$ , o  $-CH_2CH_3$ . En una realización,  $L^1-R^1$  es n-hexilen- $COOH$ , n-hexilen- $COOCH_3$ , o n-hexilen- $COOCH_2CH_3$ .

En otra realización de este aspecto de la invención,  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-R^1$ ; y  $G^2$  es

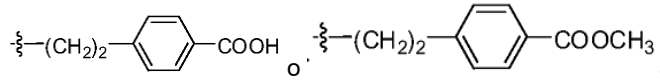


En otra realización,  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-G^2-COOR^9$  (es decir, p es 0),  $G^2$  es



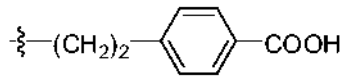
n es 2 o 3, y R<sup>9</sup> es H o CH<sub>3</sub>. En una realización, L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es

5



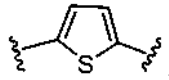
En otra realización, L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es

10



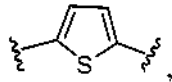
En otra realización de este aspecto de la invención L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>1</sup> y G<sup>2</sup> es

15



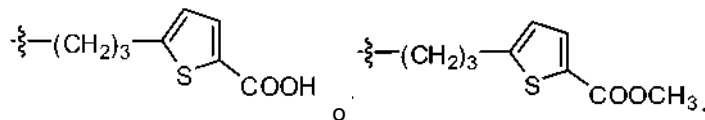
En otra realización, L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-COOR<sup>9</sup> (es decir, p es 0), G<sup>2</sup> es

20

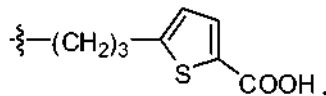


n es 2 o 3; y R<sup>9</sup> es H o CH<sub>3</sub>. En aún otra realización, L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es

25

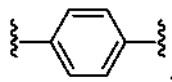


En otra realización más, L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es



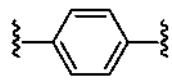
En otra realización, L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-G<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>9</sup>, G<sup>2</sup> es

30



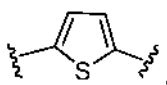
y R<sup>9</sup> es H o CH<sub>3</sub>. En otra realización, L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-G<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>9</sup>, G<sup>2</sup> es

35

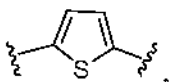


y R<sup>9</sup> es H.

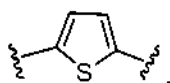
En aún otra realización de este aspecto de la invención,  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-COOR^9$  y  $G^2$  es



5 En otra realización más,  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-C=C-G^2-COOR^9$ ,  $G^2$  es

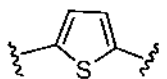


10  $n$  es 1, y  $R^9$  es H o  $CH_3$ . En otra realización,  $L^1-R^1$  es  $-(CHZ)_n-C=C-G^2-COOR^9$ ,  $G^2$  es

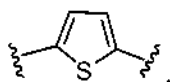


$n$  es 1, y  $R^9$  es H.

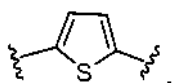
15 En otra realización de este aspecto de la invención,  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-COOR^9$  y  $G^2$  es



20 En otra realización,  $L^1-R^1$  es  $-(CHZ)_n-C(H)=C(H)-G^2-COOR^9$ ,  $G^2$  es



$n$  es 1, y  $R^9$  es H o  $CH_3$ . En otra realización,  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-COOR^9$ ,  $G^2$  es



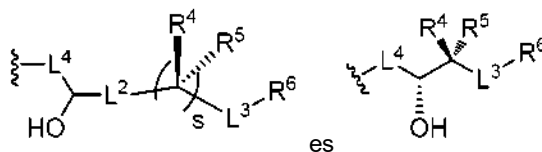
25  $n$  es 1, y  $R^9$  es H.

30 En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que  $L^2$  es un enlace,  $L^4$  es  $-C(R^2)=C(R^3)-$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno,  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_4$ ,  $L^3$  es alquinielino  $C_2-C_6$ ; en la que el alquinielino  $C_2-C_6$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y  $R^6$  es arilo o alquilo  $C_1-C_{10}$ , en la que el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalcoxi  $C_1-C_3$ ; y -alquienilo  $C_1-C_3$  -alcoxi  $C_1-C_3$ . En una primera realización de este aspecto,  $L^4$  es

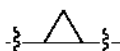
35 

40 y  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H o  $CH_3$ . En un grupo de compuestos de acuerdo con la primera realización,  $L^3$  es etinileno, propinileno, o butinileno. En un subgrupo de compuestos  $R^6$  es arilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otro subgrupo,  $R^6$  es fenilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otro subgrupo,  $R^4$  es metilo y  $R^5$  es hidrógeno. En un subgrupo de compuestos,  $L^3$  es  $-CH_2-C\equiv C-$  o  $-C\equiv C-$ . En otro grupo de compuestos de esta realización,  $R^6$  es alquilo  $C_1-C_{10}$  (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, octilo, etc.). En un subgrupo de compuestos,  $R^6$  es metilo, etilo, n-propilo, o n-butilo.

En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que

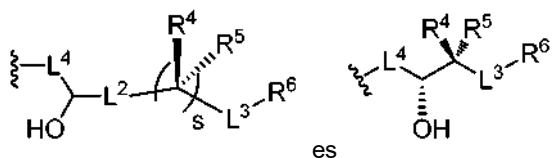


- 5 (es decir, la estereoquímica del grupo hidroxilo es α, L<sup>2</sup> es un enlace y s es 1), R<sup>6</sup> es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, o haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, (cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento) y L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en el presente documento. En una primera realización de este aspecto de la invención, L<sup>4</sup> es y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>. En un grupo de compuestos de acuerdo con la primera realización, L<sup>3</sup> es etinileno, propinileno, o butinileno. En otro grupo, R<sup>6</sup> es fenilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otro grupo, R<sup>4</sup> es metilo y R<sup>5</sup> es hidrógeno. En un subgrupo de compuestos, L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-C≡C- o -C≡C-. En otro grupo de compuestos de esta realización, R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, octilo, etc.). En un subgrupo de compuestos, R<sup>6</sup> es metilo, etilo, n-propilo, o n-butilo. En una segunda realización de este aspecto de la invención, L<sup>4</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>. En una tercera realización de este aspecto de la invención L<sup>4</sup> es -C≡C- y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>. En una cuarta realización de este aspecto de la invención, L<sup>4</sup> es



- 20 y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente H o CH<sub>3</sub>. Los grupos de compuestos de acuerdo con la segunda, tercera, y cuarta realizaciones incluyen aquellos en los que L<sup>3</sup> es etinileno, propinileno, o butinileno y R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, octilo, etc.) o fenilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

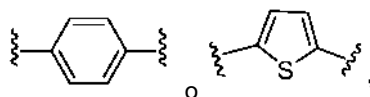
25 En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) o (Ia), en la que



- 30 L<sup>4</sup> es -C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>3</sup>)-; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno hidrógeno; y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una primera realización de acuerdo con este aspecto de la invención, L<sup>3</sup> es alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que el alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y R<sup>6</sup> es arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, o haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, (cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento).

35 En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) o (Ia) en la que:

L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es alquileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-R<sup>1</sup>, en la que el alquileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; o L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>1</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>-R<sup>1</sup>, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-R<sup>1</sup>, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; G<sup>2</sup> es



en el que G<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> es COOR<sup>9</sup>; R<sup>9</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

L<sup>2</sup> es un enlace;

L<sup>4</sup> es -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>- -C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>3</sup>)-, -C=C-, o

50



en el que  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno H,  $CH_3$ , fluoro, o cloro;

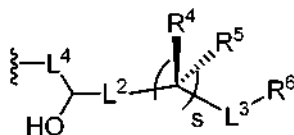
5  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H, F,  $CF_3$ , o alquilo  $C_1-C_4$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo  $C_3-C_5$ ;

10  $L^3$  es alquilenilo  $C_2-C_6$ ; en el que el alquilenilo  $C_2-C_6$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;

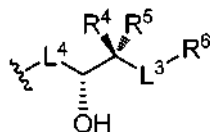
15  $R^6$  es arilo, alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alquilenilo  $C_2-C_{10}$ , alquino  $C_2-C_{10}$ , haloalquilo  $C_1-C_{10}$ , halocicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquilenilo  $C_2-C_{10}$ , o haloalquino  $C_2-C_{10}$ , en el que el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalcoxi  $C_1-C_3$ ; y -alquilenilo  $C_1-C_3$ -alcoxi  $C_1-C_3$ ; y

s es 0 o 1.

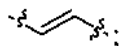
En una realización del aspecto precedente,



20 es

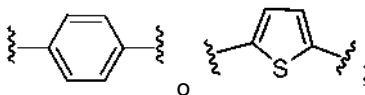


25 En otra realización de acuerdo con el aspecto precedente de la invención,  $L^4$  es



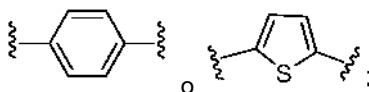
30  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H o alquilo  $C_1-C_4$ ;  $L^3$  es alquilenilo  $C_2-C_6$ ; y  $R^6$  es arilo o alquilo  $C_1-C_{10}$ ; en el que el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalcoxi  $C_1-C_3$ , y -alquilenilo  $C_1-C_3$ -alcoxi  $C_1-C_3$ .

35 En un grupo de los compuestos de acuerdo con la realización precedente,  $L^1-R^1$  es alquilenilo  $C_3-C_7$ - $R^1$ ; o  $L^1-R^1$  es  $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-R^1$ ,  $-(CH_2)_n-C=C-G^2-R^1$ , o  $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-R^1$ , en las que n es 1, 2 o 3, p es 0, 1 o 2, y  $n + p = 1, 2, 3$  o 4;  $G^2$  es



40  $R^1$  es  $COOR^9$ ;  $R^9$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ ;  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H o  $CH_3$ ;  $L^3$  es etinileno, propinileno, o butinileno; y  $R^6$  es fenilo o alquilo  $C_1-C_6$ , en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalcoxi  $C_1-C_3$ ; y -alquilenilo  $C_1-C_3$ -alcoxi  $C_1-C_3$ .

45 En un subgrupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente,  $L^1$  es n-hexileno,  $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p$ ,  $-CH_2-C\equiv C-G^2$ - o  $-CH_2-C(H)=C(H)-G^2$ -, en las que n es 1, 2 o 3; p es 0 o 1, y  $n + p = 2$  o 3;  $G^2$  es



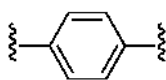
5  $R^1$  es  $\text{COOR}^9$ ;  $R^9$  es H o  $\text{CH}_3$ ;  $L^3$  es  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  o  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ; y  $R^6$  es fenilo, metilo, etilo, o propilo. Por ejemplo, en ciertos compuestos de este subgrupo,  $L^3$  es  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  y s es 1. En otros compuestos más de este subgrupo  $L^3$  es  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  y s es 0.

En otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^3$  es  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  y s es 1.

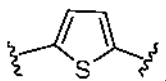
10 En otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^3$  es  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  y s es 0.

En otro grupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^1$  es alquileo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ , en el que el alquileo  $\text{C}_3-\text{C}_7$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro.

15 En otro grupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^1$  es  $-(\text{CH}_2)_n-\text{G}^2-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{C}-\text{G}^2-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{G}^2-$ , en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y  $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$  o 6; y  $\text{G}^2$  es



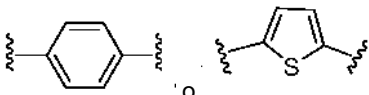
o



20 en el que  $\text{G}^2$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , y haloalcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_3$ .

25 En otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^3$  es  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ; s es 1; y  $L^1$  es alquileo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ , en el que el alquileo  $\text{C}_3-\text{C}_7$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^3$  es  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ; s es 1;  $L^1$  es  $-(\text{CH}_2)_n-\text{G}^2-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{G}^2-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{G}^2-$ , en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y  $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$  o 6; y  $\text{G}^2$  es

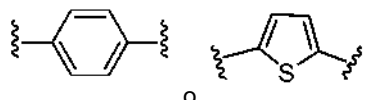
30



35 en el que  $\text{G}^2$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , y haloalcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_3$ .

En otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^3$  es  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ; s es 0; y  $L^1$  es alquileo  $\text{C}_3-\text{C}_7$ , en el que el alquileo  $\text{C}_3-\text{C}_7$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la realización precedente  $L^3$  es  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ; s es 0; y  $L^1$  es  $-(\text{CH}_2)_n-\text{G}^2-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{G}^2-$  o  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})-\text{G}^2-$ , en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y  $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$  o 6; y  $\text{G}^2$  es

40



45 en el que  $\text{G}^2$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , y haloalcoxi  $\text{C}_1-\text{C}_3$ .

45

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 50 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 (Z)-7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoato de metilo;  
 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoato de metilo;





- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 (Z)-7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoato de metilo;  
 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoato de metilo;  
 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato  
 5 de metilo;  
 5-((3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato  
 de metilo;  
 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-  
 10 carboxilato de metilo;  
 5-((Z)-3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-  
 carboxilato de metilo;  
 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;  
 3-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoato de metilo;  
 15 ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido (Z)-7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoico;  
 ácido 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico;  
 20 ácido 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-  
 carboxílico;  
 ácido 5-((3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-  
 carboxílico;  
 ácido 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-  
 carboxílico;  
 25 ácido 5-((Z)-3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-  
 il)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;  
 ácido 3-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoico;  
 30 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato; de metilo  
 ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 35 ácido 7-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 7-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((S)-2-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((S)-2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 ácido 7-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 40 ácido 7-((S)-2-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((S)-2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de etilo;  
 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de isopropilo;  
 N-etil-7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanamida;  
 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-N-(metilsulfonil)heptanamida;  
 45 (R)-1-(6-(1H-tetrazol-5-il)hexil)-5-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)pirrolidin-2-ona;  
 (R)-5-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-1-(7-hidroxiheptil)pirrolidin-2-ona;  
 7-((R)-2-((3S,4S,E)-4-etil-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-isopropilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-4,4-dimetilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 50 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclopropil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclobutil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((R,E)-4,4-difluoro-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((S,E)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 55 ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-4-etil-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-isopropilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-4,4-dimetilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclopropil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclobutil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 60 ácido 7-((R)-2-((R,E)-4,4-difluoro-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((S,E)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 65 ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;  
 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;

- ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 5 5-((3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;  
 ácido 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- 10 ácido 5-((3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;  
 5-((3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 15 ácido 5-((3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-((3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- 20 5-((3-((S)-2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;  
 5-((3-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;  
 ácido 5-((3-((S)-2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 5-((3-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- 25 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-inoato de metilo; y  
 ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-inoico; o  
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en forma de estereoisómeros en los que están presentes centros asimétricos (o quirales). Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos "R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones que se definen en las Recomendaciones de 1974 de la IUPAC, Sección E, Estereoquímica Fundamental, Pure Appl. Chem., 1974, 45: 13-30.

También se contemplan los diversos estereoisómeros (incluyendo enantiómeros y diastereómeros) y las mezclas de los mismos de los compuestos descritos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos descritos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o preparando mezclas racémicas seguido de resolución del estereoisómero individual usando métodos que conocen los expertos habituales en la materia. Algunos ejemplos de resolución son, por ejemplo, (i) unión de una mezcla de enantiómeros a un reactivo auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía, seguido de liberación del producto ópticamente puro; o (ii) separación de la mezcla de enantiómeros o diastereómeros en columnas cromatográficas quirales.

Los isómeros geométricos pueden existir en los presentes compuestos. Se contemplan todos los diversos isómeros geométricos y las mezclas de los mismos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno se designan como configuración Z o E y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o un heterociclo se designan como configuración cis o trans.

Se ha de entender que los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden exhibir el fenómeno de tautomería.

De ese modo, las fórmulas dentro de la presente memoria descriptiva pueden representar solo una de las posibles formas tautoméricas. Se ha de entender que en el presente documento se incluye cualquier forma tautomérica, y las mezclas de las mismas, y no se limita meramente a ninguna forma tautomérica utilizada en la nomenclatura de los compuestos o fórmulas.

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente.

Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están dentro del ámbito de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o como agonistas del receptor EP<sub>4</sub>.

También se contemplan como parte de la invención compuestos formados por medios sintéticos o formados *in vivo* por biotransformación o por medios químicos. Por ejemplo, ciertos compuestos de la invención pueden funcionar como profármacos que se convierten en otros compuestos de la invención tras administración a un sujeto.

## 5 Métodos de tratamiento

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor EP<sub>4</sub> y son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades sensibles a un agonista del receptor EP<sub>4</sub>. Algunas afecciones o enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen presión intraocular elevada, glaucoma, hipertensión ocular, ojo seco, edema macular, degeneración macular, alopecia (solos o en combinación, por ejemplo, con un inhibidor de L-PGDS o un inhibidor de H-PGDS o en combinación tanto con un inhibidor de L-PGDS como con un inhibidor de H-PGDS; Garza, L. A. *et al*, Science Translational Medicine, 2012, 4(126), 126ra34), accidente cerebrovascular (Liang, X. *et al*, Journal of Clinical Investigation, 2011, 121(11), 4362-4371), lesión cerebral debida a traumatismo, dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética, ciática, neuralgia postherpética, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia del trigémino, ductus arterioso, dolor inducido por quimioterapia), baja densidad ósea debido a osteoporosis (Cameron, K. O. *et al*, Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 1799-1802) o tratamiento con glucocorticoides, fractura ósea, pérdida ósea debido a enfermedad periodontal, procedimientos quirúrgicos, cáncer, o traumatismo. Los usos adicionales de los compuestos de la invención incluyen el uso en el aumento de la densidad ósea en la preparación del hueso para recibir implantes dentales u ortopédicos, revestimientos de implantes para mejorar la integración ósea, y uso en todas las formas de fusión espinal.

La presente invención proporciona métodos de tratamiento que comprenden administrar a un paciente con necesidad de los mismos: (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de ellos; o (ii) una composición que comprende cualquiera del compuesto, sal, o solvato precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar glaucoma, osteoporosis, fractura ósea, pérdida ósea o baja densidad ósea debida a enfermedad periodontal, alopecia, un hueso del diente que ha experimentado implante, una articulación que va a experimentar o que ha experimentado implante ortopédico, o un vertebrado que ha experimentado fusión espinal, o dolor neuropático.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para estimular la formación ósea. De acuerdo con este aspecto de la invención, una realización proporciona un método de tratamiento de osteoporosis, fractura ósea, y enfermedad periodontal. En otra realización, el compuesto o composición de la invención se administra solo. En aún otra realización, el compuesto o composición se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar pérdida ósea u osteoporosis. Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento o la prevención de pérdida ósea tales como un bisfosfonato orgánico (por ejemplo, ácido alendrónico o alendronato sódico); un inhibidor de catepsina K; un modulador de estrógenos o del receptor de estrógenos; calcitonina; un inhibidor de protón ATPasa de osteoclasto; un inhibidor de HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrina; un inhibidor de RANKL tal como denosumab; un agente anabólico óseo, tal como PTH; un agente morfogenético óseo tal como BMP-2, BMP-4, y BMP-7; Vitamina D o un análogo sintético de Vitamina D tal como ED-70; un modulador de andrógenos o del receptor de andrógenos; un inhibidor de SOST; y las sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Una combinación preferente es un compuesto de la presente invención y un bisfosfonato orgánico.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de disminuir la presión intraocular. De acuerdo con este aspecto de la invención, una realización proporciona un método para tratar glaucoma. En otra realización, el compuesto o composición de la invención se administra solo. En aún otra realización, el compuesto o composición se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que disminuyen la presión intraocular tales como un agente bloqueante β-adrenérgico tal como timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol, un agente parasimpatomimético tal como pilocarpina, un agente simpatomimético tal como epinefrina, iopidina, brimonidina, clonidina, o para-aminoclonidina, un inhibidor de anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetazolamida, metazolamida o brinzolamida; y una prostaglandina tal como latanoprost, travaprost, o unoprostone, y las sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar dolor neuropático. De acuerdo con este aspecto de la invención, una realización proporciona un método para tratar neuropatía diabética, ciática, neuralgia postherpética, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia del trigémino, o neuropatía inducida por quimioterapia. En otra realización, el compuesto o composición de la invención se administra solo. En aún otra realización, el compuesto o composición se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales que tratan dolor neuropático tales como gabapentina, pregabalina, duloxetina, y lamotrigina, y las sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de los presentes compuestos

significa cantidades suficientes de los compuestos para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se ha de entender que la dosificación diaria total de los compuestos y composiciones la puede decidir el médico al cargo dentro del ámbito del juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular puede depender de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud e historia médica anterior, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración, y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, es una práctica bien conocida en la técnica comenzar con una dosis de compuesto a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar para obtener de ese modo una cantidad del compuesto o compuestos activos que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular y un modo de administración particular. En el tratamiento de ciertas afecciones médicas, se puede requerir la administración repetida o crónica de los compuestos para conseguir la respuesta terapéutica deseada. "Administración repetida o crónica" se refiere a la administración de compuestos diariamente (es decir, cada día) o intermitentemente (es decir, no cada día) durante un período de días, semanas, meses, o mayor. En particular, el tratamiento de afecciones crónicas dolorosas puede requerir tal administración repetida o crónica de los compuestos. Los compuestos que se describen en el presente documento pueden hacerse más eficaces tras administración repetida o crónica de un modo tal que las dosis terapéuticamente eficaces en la administración repetida o crónica pueden ser inferiores que las dosis terapéuticamente eficaces de una administración individual.

La terapia de combinación incluye la administración de una dosificación farmacéutica individual que contiene uno o más de los compuestos que se describen en el presente documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como la administración de los compuestos y cada agente farmacéutico adicional, en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, se pueden administrar al paciente conjuntamente, en una composición de dosificación oral individual que tiene una proporción fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido o cápsula; o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los presentes compuestos y los uno o más agentes farmacéuticos adicionales se pueden administrar básicamente al mismo tiempo (por ejemplo, concurrentemente) o en períodos de tiempo separados gradualmente (por ejemplo, secuencialmente)

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de cualquiera de ellos; o (ii) una composición que comprende cualquiera del compuesto, sal, o solvato preferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administran como el agente farmacéutico activo. En otro aspecto, los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un solvato de cualquiera de ellos; o (ii) una composición que comprende cualquiera del compuesto, sal, o solvato preferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable se administran a un sujeto y los compuestos administrados se convierten en el agente farmacéutico activo en el sujeto mediante transformación química o biotransformación.

Las formulaciones oftálmicas de este compuesto pueden contener de un 0,001 a un 5 % y especialmente de un 0,001 a un 0,1 % de agente activo. Se pueden emplear dosificaciones superiores tales como, por ejemplo, hasta aproximadamente un 10 % o dosificaciones inferiores siempre que la dosificación sea eficaz para reducir la presión intraocular, tratar glaucoma, aumentar la velocidad del flujo sanguíneo o la tensión de oxigenación. Para una dosis individual, se pueden aplicar al ojo humano de 0,001 a 5,0 mg, preferentemente de 0,005 a 2,0 mg, y especialmente de 0,005 a 1,0 mg del compuesto.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral una vez o varias veces al día cada uno en una cantidad de 0,001 mg a 100 mg por adulto, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por adulto. Los compuestos también se pueden administrar por vía parenteral una vez o varias veces al día cada uno en una cantidad de 0,1 ng a 10 mg por adulto o administrar continuamente en vena durante 1 hora a 24 horas por día. Los compuestos también se pueden administrar localmente para estimular la formación ósea en una cantidad de aproximadamente 0,0001 µg a 500 µg.

#### Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas comprenden compuestos descritos en el presente documento, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o solvatos de cualquiera de ellos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto, sal, o solvato descrito en el presente documento se pueden formular junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, solos o en combinación con uno o más medicamentos distintos como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar mediante procesos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, molienda en un polvo fino, emulsión, encapsulación, captura o liofilización.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a seres humanos, otros mamíferos, y pájaros por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal o en forma de una pulverización oral o nasal. La expresión "por vía parenteral", como se usa en el presente documento, se refiere a un modo de administración que incluyen inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

10 Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar además a seres humanos, otros mamíferos, y pájaros localmente en el sitio reacción deseada; por ejemplo, en un defecto óseo tal como un defecto del hueso del diente, adyacente a un hueso alveolar, o un defecto óseo causado por cirugía, traumatismo, o enfermedad.

15 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa una carga, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo, sólida, semisólida o líquida inerte no tóxica. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitados a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados, carboximetilcelulosa  
20 sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a, manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como, pero no limitados a, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como, pero no limitados a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido  
25 algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a, lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador.

30 Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables así como polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Algunos ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o excipientes acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles  
35 (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables (tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos.

40 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulgentes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro sódico y similares. Se puede conseguir la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la  
45 inclusión de agentes que retrasen la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende  
50 entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se consigue por disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite.

Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de liberación prolongada inyectables también se preparan por captura del fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

60 Algunas formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, cemento, masilla, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales  
65 como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido

algúnico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes de retardo de disolución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) adsorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos.

5 En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

10 También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en forma de cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando vehículos tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

15 Las formas de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y carcasas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes o también pueden ser de una composición tal que libere el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de forma retrasada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

20 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados anteriormente.

25 Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

30 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulgentes y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes.

35 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de polioxietileno sorbitol y sorbitán, poli(ácido láctico-co-glicólico), celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto, esponja de colágeno, matriz ósea desmineralizada, y mezclas de los mismos.

40 Los compuestos también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que están dispersos en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposomas pueden contener, además de los compuestos que se describen en el presente documento, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferentes son fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) usados separada o conjuntamente. Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N.Y. (1976), p. 33 y siguientes.

50 Las formas de dosificación para administración tópica de los compuestos que se describen en el presente documento incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas e inhalaciones. Los compuestos activos se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor necesario que se pueda requerir. También se contemplan dentro del ámbito formulaciones oftálmicas, y pomadas, polvos y soluciones oculares.

55 Los compuestos se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales que son, dentro del ámbito del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni similar y corresponden con una proporción beneficio/riesgo razonable.

60 Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en (*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 y siguientes). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado por reacción de una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Algunas sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato,

65

heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua o aceite. Algunos ejemplos de ácidos que se puede emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos por reacción de un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitada a, el hidroxilo, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria terciaria. Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitados a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes no tóxicos de amonio cuaternario y aminas incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemihidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol, entre otros, son equivalentes a las formas sin solvatar.

#### Química y ejemplos

A menos que se definan de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos que se usan junto con las realizaciones a modo de ejemplo tendrán los significados que entienden habitualmente los expertos habituales en la materia.

Además, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, los términos en singular incluirán el plural y los términos en plural incluirán el singular. Generalmente, la nomenclatura usada al respecto, y las técnicas de química y biología molecular que se describen en el presente documento se conocen bien y se usan habitualmente en la técnica.

Se ha de entender que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos son ilustrativos y no se han de leer como limitantes del ámbito de la invención. Las condiciones de reacción y tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se especifique otra cosa, el experto habitual en la materia puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas y las demás condiciones de reacción. El experto en la materia también entenderá que no todos los sustituyentes de los compuestos de fórmula (I) o (Ia) tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. En el caso de compuestos particulares, se puede requerir experimentación de rutina, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, reactivos y la secuencia de la ruta sintética, protección y desprotección. Los expertos en la materia conocen bien los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados; se pueden encontrar algunos ejemplos de los mismos en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Además, el experto en la materia entenderá que, en algunos casos, el orden en el que se introducen los restos puede variar. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula (I) o (Ia) depende de los compuestos particulares que se van a sintetizar, el compuesto de partida, y la estabilidad relativa de los restos sustituidos. De ese modo, la síntesis de los presentes compuestos se puede conseguir mediante métodos análogos a los que se describen en los esquemas sintéticos descritos en el presente documento y en los ejemplos específicos, con experimentación rutinaria (por ejemplo, manipulación de las condiciones de reacción, reactivos, y secuencia de las etapas sintéticas).

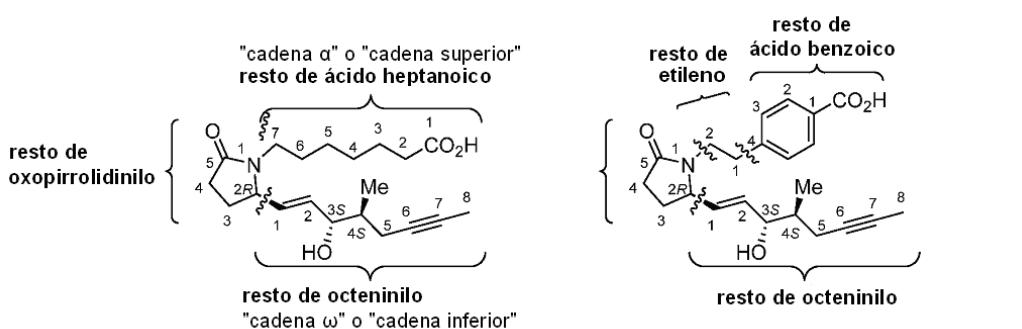
Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, se pueden preparar mediante procedimientos seleccionados entre técnicas de química orgánica convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.



5 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos que se describen en el presente documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante resolución de una mezcla de estereoisómeros del compuesto o los compuestos intermedios usando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

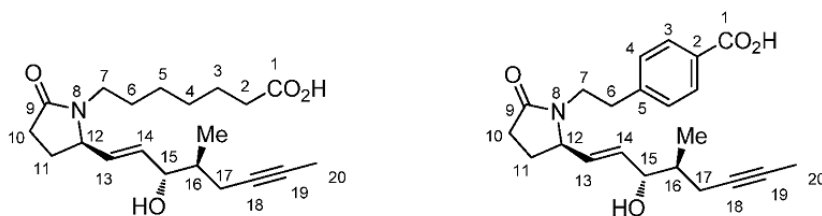
10 De forma análoga, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como material de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o los compuestos intermedios usando un procedimiento convencional tal como separación cromatográfica.

15 Los nombres sistemáticos de las estructuras de los compuestos se han generado mediante la función Convertir Estructura en Nombre de Chem & Bio Draw 12.0 Ultra de CambridgeSoft®, que usa las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica. Cuando se discuten las posiciones atómicas individuales de las estructuras de los compuestos, se puede usar un esquema alternativo de numeración continua para las lactamas como se describe a continuación.



**Nombre sistemático:**  
ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico

ácido 4-(2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



Esquemas alternativos de numeración de las posiciones atómicas para  $\gamma$ -lactamas (también conocidas como oxopirrolidinas o pirrolidinonas)

20 La cromatografía líquida-espectros de masas (LC/MS) se obtuvieron usando un equipo Agilent LC/MSD G1946D o un equipo Agilent 1100 Serie LC/MSD Trap G2435A. Las cuantificaciones se obtuvieron en un espectrofotómetro de UV-visible Cary 50 Bio.

25 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y  $^{19}\text{F}$  se obtuvieron usando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Varian INOVA a 400, 100, y 376 MHz, respectivamente.

30 Las separaciones analíticas por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se llevaron a cabo en un sistema analítico Agilent 1100 o Agilent 1200 HPLC y a continuación en un Detector de Conjunto de Diodos Agilent Technologies G1315B ajustado a o cerca de  $\text{UV}_{\text{max}}$  260 nm.

35 Las separaciones preparativas por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se llevaron a cabo en un sistema preparativo Gilson HPLC o un sistema preparativo Agilent 1100 HPLC y a continuación en un Detector de Conjunto de Diodos Agilent Technologies G1315B ajustado a o cerca de  $\text{UV}_{\text{max}}$  260 nm.

Las separaciones por HPLC quiral analítica se llevaron a cabo en un sistema analítico Agilent 1100 y a continuación en un Detector de Conjunto de Diodos Agilent Technologies G1315B ajustado a o cerca de  $\text{UV}_{\text{max}}$  260 nm.

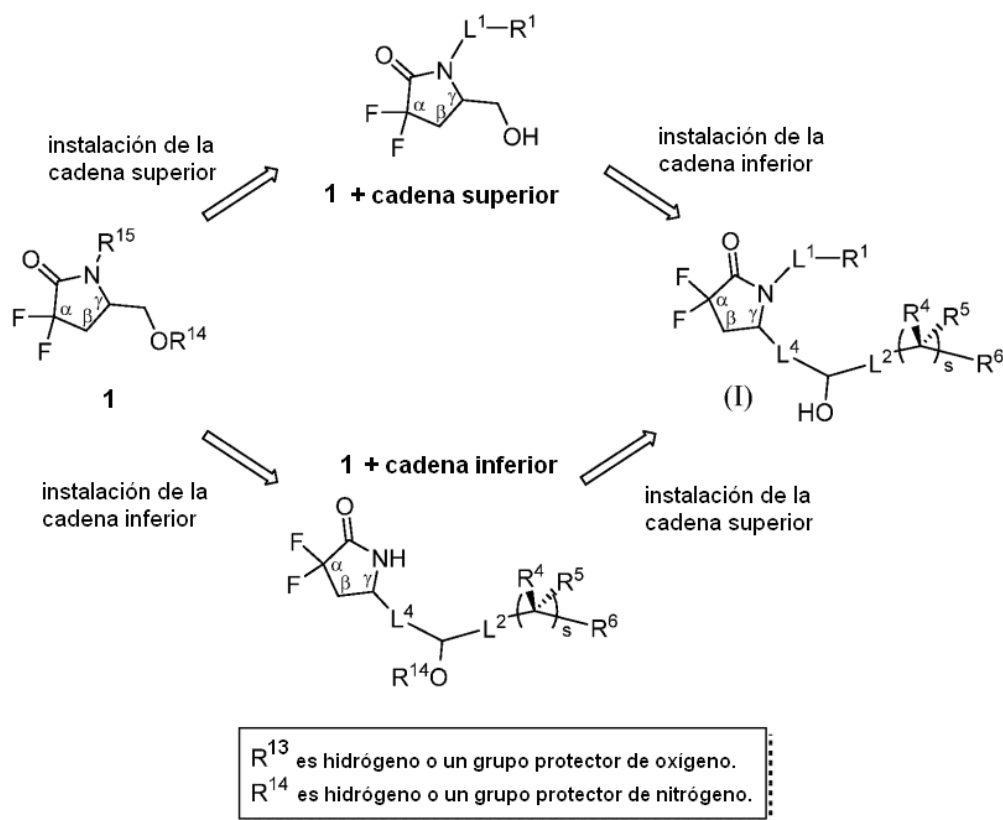
Los análisis por cromatografía en capa fina (TLC) se llevaron a cabo en placas de gel de sílice de 250  $\mu\text{m}$  Uniplat<sup>TM</sup> (Analtech, Inc., n.º de catálogo 02521) y se revelaron por lo general para visualización usando una pulverización de ácido sulfúrico diluido tal como un 50% del volumen en agua o un 10% en volumen el metanol.

5 Cuando se usan en la presente solicitud, las siguientes abreviaturas tienen el significado que se expone a continuación:

- 10 Ac es acetilo;  
ACN es acetonitrilo;  
BBr<sub>3</sub> es tribromuro de boro;  
Bn es bencilo;  
BnNH<sub>2</sub> es bencilamina;  
BSA es alúmina de suero bovino;  
15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es diclorometano;  
CHCl<sub>3</sub> es cloroformo;  
CDCl<sub>3</sub> es deuterocloroformo;  
CSA es ácido alcanforsulfónico;  
DCC es *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida;  
20 DME es 1,2-dimetoxietano;  
DMF es *N,N*-dimetilformamida;  
DMSO es dimetilsulfóxido;  
DBU es 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;  
DIA es diisopropilamina;  
DMAP es 4-dimetilaminopiridina;  
25 EDC/EDAC es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida;  
EDTA es ácido etilendiaminatetraacético;  
EE es etoxiet-1-ilo;  
ee es exceso enantiomérico;  
EIA es inmunoensayo enzimático;  
30 Et es etilo;  
EtOAc es acetato de etilo;  
EtOH es etanol;  
Et<sub>3</sub>N es trietilamina;  
HCl es cloruro de hidrógeno;  
35 HOBt es 1-hidroxibenzotriazol;  
Me es metilo;  
MeOH es metanol;  
MTBE es metil *terc*-butil éter;  
NaOMe es metóxido sódico;  
40 *n*BuLi o *n*-BuLi es *n*-butil litio;  
NHS es *N*-hidroxisuccinimida;  
NMP es 1-metil-2-pirrolidinona;  
PG es un grupo protector;  
Ph es fenilo;  
45 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> es *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio;  
PhMe es tolueno;  
ta es temperatura ambiente;  
TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio;  
TBS o TBDMS es *terc*-butildimetilsililo;  
50 *t*Bu o *t*-Bu es *terc*-butilo;  
TEA es trietilamina;  
TFA es ácido trifluoroacético;  
THF es tetrahidrofurano;  
TMS es trimetilsililo; y  
55 Tris-HCl es clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol.

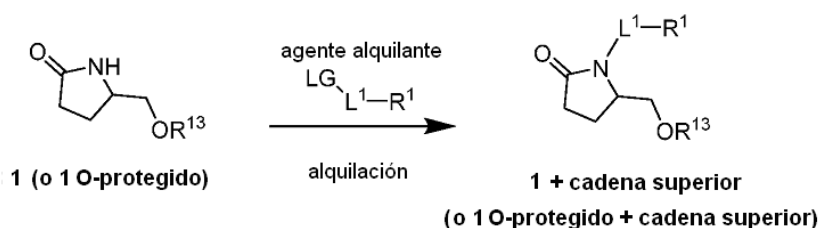
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de la 5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (piroglutaminol) (1) disponible en el mercado mediante las rutas generales que se ilustran en el Esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de la presente invención, (I), se pueden preparar a partir de 1, por ejemplo, mediante un proceso que comprende en primer lugar instalar la cadena superior con una reacción de formación de enlace nitrógeno-carbono, en la que el átomo de nitrógeno del anillo de  $\gamma$ -lactama de 1 forma un enlace covalente con el átomo de carbono apropiado de la cadena superior para proporcionar el correspondiente compuesto intermedio 1 + cadena superior que se muestra en el Esquema 1. En algunos aspectos de la presente invención, la reacción de formación de nitrógeno-carbono comprende una reacción de alquilación entre 1 o un análogo protegido en oxígeno de 1 y un agente de alquilación que comprende el resto de cadena superior y un grupo saliente como se ilustra en el Esquema 1A. En algunos aspectos de la presente invención, el agente de alquilación es un haluro de alquilo tal como un yoduro de alquilo, bromuro de alquilo, o triflato de alquilo. En otros aspectos de la presente invención, el agente de alquilación es un bromuro de alilo. En otros aspectos de la presente invención, el agente de alquilación es un haluro de propargilo tal como un bromuro de propargilo.

Esquema 1A

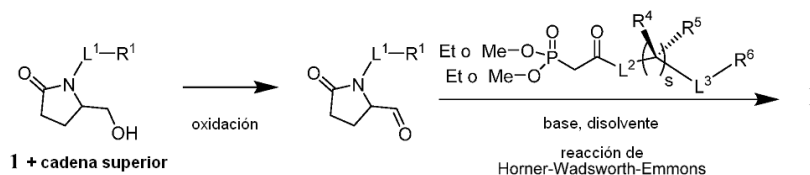


El grupo saliente "LG" es, por ejemplo, yodo, bromo, cloro, trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilato toluenosulfonilato, o 4-nitrobenzenosulfonilato.  $R^{13}$  es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno.

La instalación de la cadena superior puede ir seguida de un proceso que comprende la instalación de la cadena inferior por medio de una reacción de formación de enlace carbono-carbono, en la que el átomo de carbono del grupo hidroximetilo unido a la posición  $\gamma$  del anillo de lactama del compuesto intermedio 1 + cadena superior forma

5 un enlace covalente (enlace carbono-carbono sencillo, doble, o triple) con el átomo de carbono de la cadena inferior apropiado para proporcionar el correspondiente compuesto (I). En algunos aspectos de la presente invención, el compuesto intermedio 1 + cadena superior (directamente de la reacción de alquilación o su análogo O-prottegido que tiene que experimentar una desprotección posterior) se oxida al correspondiente aldehído intermedio, que se puede someter posteriormente a condiciones de reacción de Horner-Wadsworth-Emmons en presencia de un compañero de acoplamiento de éster de fosfonato para proporcionar los compuestos (I) de la presente invención, en los que L<sup>4</sup> es un doble enlace carbono-carbono, como se ilustra en el Esquema 1B.

Esquema 1B



10 Alternativamente, los compuestos de la presente invención, (I), se pueden preparar a partir de 1, por ejemplo, mediante un proceso que comprende instalar en primer lugar la cadena inferior con una reacción de formación de enlace carbono-carbono, en la que el átomo de carbono del grupo hidroximetilo unido a la posición  $\gamma$  del anillo de lactama del material de partida 1 forma un enlace covalente (enlace carbono-carbono sencillo, doble, o triple) con el átomo de carbono de la cadena inferior apropiado para proporcionar el correspondiente compuesto intermedio 1 + cadena inferior que se muestra en el Esquema 1. La instalación de la cadena inferior puede ir seguida de un proceso que comprende la instalación de la cadena superior por medio de una reacción de formación de enlace nitrógeno-carbono, en la que el átomo de nitrógeno del anillo de  $\gamma$ -lactama de 1 + cadena inferior forma un enlace covalente con el átomo de carbono de la cadena superior apropiado para proporcionar el correspondiente compuesto (I).

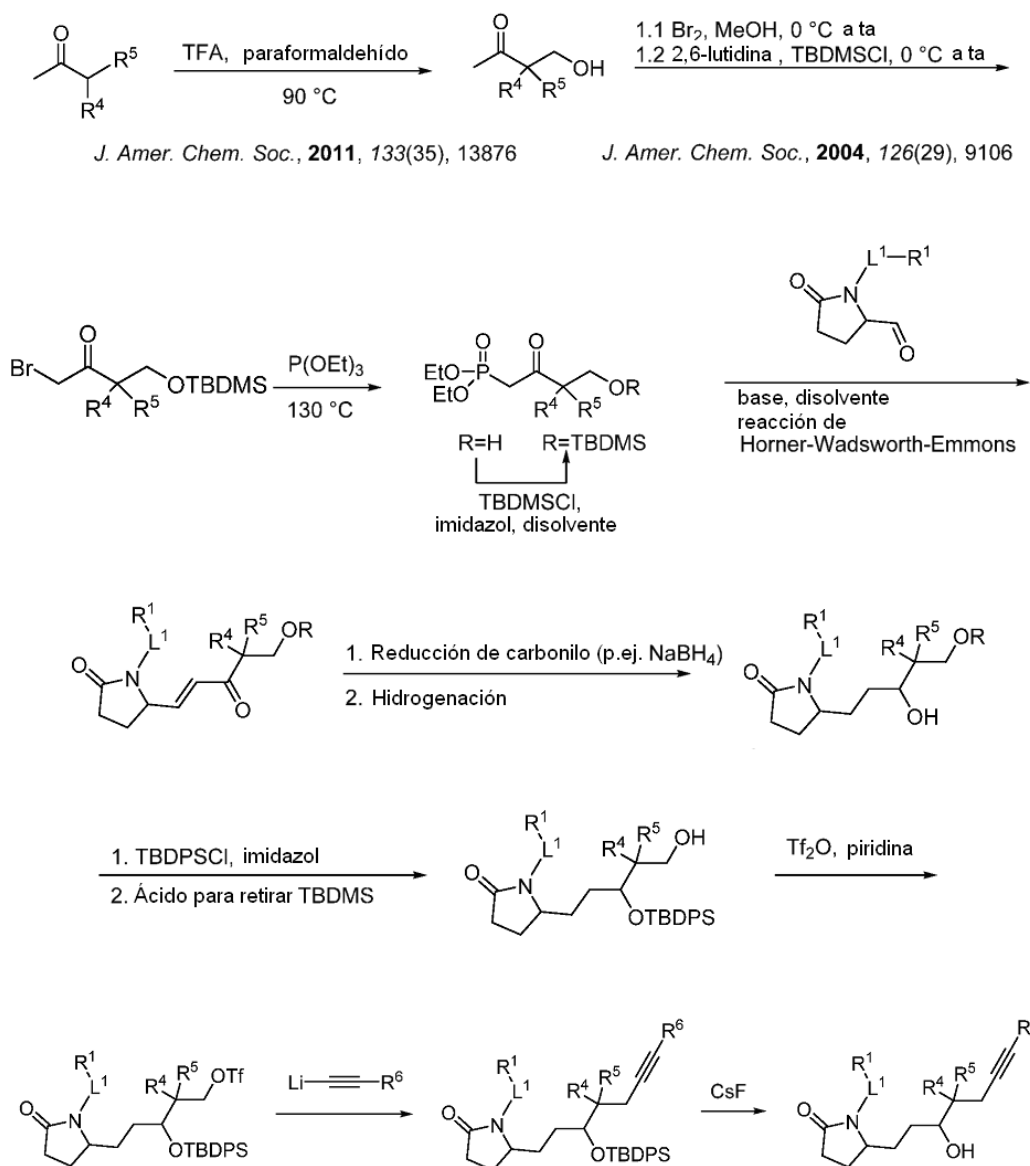
20 En algunos aspectos de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que ciertos compuestos intermedios 1 + cadena superior pueden experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena superior de un modo tal que se facilita la instalación y/o modificación química de la cadena inferior.

30 En aspectos adicionales de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que cierto compuesto intermedio 1 + cadena superior puede experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena superior de un modo tal que al menos un grupo funcional particular u otro rasgo estructural no incorporado a dicho compuesto intermedio, se incorpora a la estructura del compuesto (I) de la invención.

35 En algunos aspectos de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que ciertos compuestos intermedios 1 + cadena inferior pueden experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena superior de un modo tal que se facilita la instalación y/o modificación química de la cadena superior.

40 En aspectos adicionales de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que cierto compuesto intermedio 1 + cadena inferior puede experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena inferior de un modo tal que al menos un grupo funcional particular u otro rasgo estructural no incorporado a dicho intermedio, se incorpora a la estructura del compuesto (I) de la invención. Para algunas realizaciones del compuesto (I) en el que L<sup>4</sup> es enlace carbono-carbono sencillo, la síntesis puede comprender la secuencia de etapas que se muestra en el Esquema 1C.

Esquema 1C



La omisión de la etapa de hidrogenación del Esquema 1C puede proporcionar los compuestos de Fórmula (I) en la que  $L^4$  es un doble enlace carbono-carbono y en la que se pueden incorporar diversos  $R^4$  y  $R^5$ . En algunos aspectos,  $R^4$  y  $R^5$  se determinan mediante la cetona de partida usada en la secuencia de la ruta química. Algunas cetonas que se pueden utilizar para este fin y están disponibles en el mercado incluyen butan-2-ona, pentan-2-ona, 3-metil-2-butanona (Aldrich), ciclopropil metil cetona (Aldrich), ciclobutil metil cetona (Aldrich), y 1-ciclopentilketona (Aldrich). Las cetonas de partida y los acetilenos sustituidos también pueden estar disponibles de acuerdo con procedimientos publicados o métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

Las rutas sintéticas utilizadas para preparar los compuestos de la presente invención transcurren por lo general a través de una etapa de formación de doble enlace carbono-carbono (olefinación) para instalar la cadena inferior de compuesto. La olefinación se puede conseguir mediante la interacción de un aldehído intermedio apropiado con una especie de carbanión nucleófilo apropiado. Tales métodos pueden incluir reacciones de Wittig, en las que la especie de carbanión nucleófilo es un iluro de fosfonio orgánico apropiado. Otra reacción de formación de doble enlace carbono-carbono que se puede emplear es una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, en la que el compañero de acoplamiento del aldehído es un carbanión de fosfonato orgánico apropiado. Algunas revisiones publicadas que describen el ámbito general y el mecanismo junto con diversos protocolos para estos tipos de reacciones de olefinación incluyen las siguientes:

Boutagy, J. y Thomas, R. *Chemical Reviews*, 1974, 74, 87-99.

Wadsworth, W. S., Jr. *Organic Reactions*, 1977, 25, 73-253.

Walker, B. J. en *Organophosphorous Reagents in Organic Synthesis*, Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: Nueva York, 1979, pp. 155-205.

5 Schlosser, M. *et al.*, *Phosphorous and Sulfur and the Related Elements*, 1983, 18(2-3), 171-174.

Maryanoff, B. E. y Reitz, A. B. *Chemical Reviews*, 1989, 89(4), 863-927.

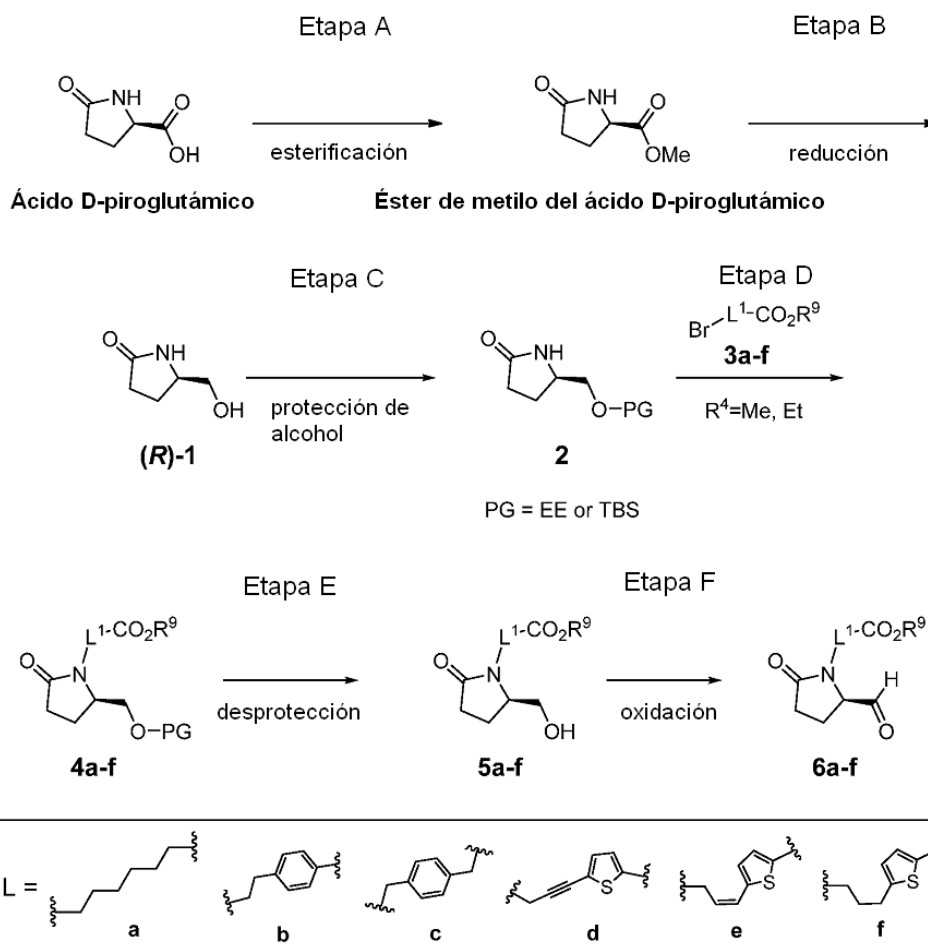
Kelly, S. E. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M. y Fleming, I. Ed.; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 1, pp. 729-817.

10 Kolodiazny, O. I., *Phosphorus Ylides, Chemistry and Application in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Nueva York, 1999.

Otra reacción de formación de enlace carbono-carbono que se puede usar para instalar la cadena inferior es la reacción de olefinación de Peterson, que se revisa en Ager, D. J. *Organic Reactions*, 1990, 38, 1-223.

15 Algunos aldehídos que se pueden usar en la etapa de olefinación implicada en la preparación de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos intermedios 6a-f, que se pueden preparar generalmente a partir de ácido (R)-(+)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico como se muestra en el Esquema 2.

### Esquema 2



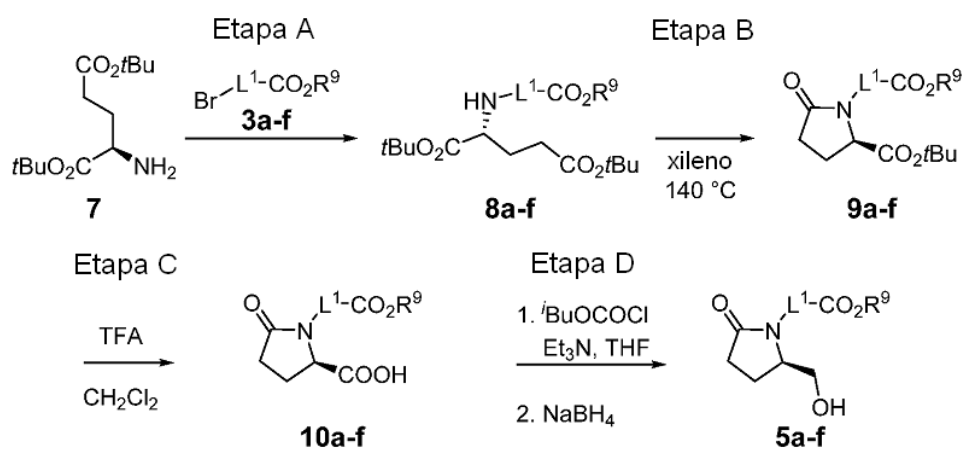
20 El ácido D-pirrolutámico se puede esterificar (Etapa A) y posteriormente reducir (Etapa B) mediante métodos conocidos, incluyendo los que se describen en el presente documento, para proporcionar el alcohol intermedio (R)-1 resultante. El resto hidroxilo del compuesto intermedio (R)-1 se puede proteger (Etapa C) por reacción con etil vinil éter (EVE) en presencia de TFA o cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBDMSCl o TBSCl) en presencia de una base, tal como imidazol, para proporcionar la especie EE-protegida o TBS-protegida (2), respectivamente. La *N*-alquilación de uno de los compuestos intermedios protegidos de pirrolidona (2) con un agente de alquilación, tal como uno de 3a-f, proporciona el correspondiente compuesto intermedio 4a-f (Etapa D). La desprotección de alcohol (Etapa E) y

25

posterior oxidación controlada del alcohol (Etapa F) proporciona los correspondientes aldehídos intermedios 6a-f que se pueden emplear en la etapa de olefinación posterior.

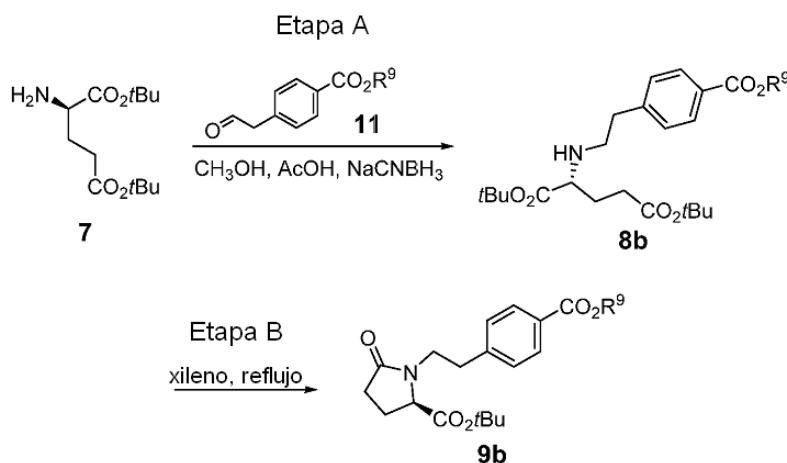
5 Los aldehídos 6a-f también se podemos reparar a partir del (R)-2-aminopentanodioato de di-*tert*-butilo 7 disponible en el mercado de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 3. La compensación de 7 con los bromuros 3a-f proporciona 8a-f, respectivamente (Etapa A). El cierre de anillo posterior proporciona los compuestos intermedios de 9a-f (Etapa B). La retirada del grupo *tert*-butilo con TFA (Etapa C) desenmascara el resto ácido carboxílico de los compuestos intermedios 10a-f. La formación de anhídrido mixto por reacción de estos ácidos carboxílicos con cloroformiato de isobutilo y posterior reacción del anhídrido mixto con borohidruro sódico (Etapa D) proporciona alcohol intermedios 5a-f. La oxidación controlada del grupo alcohol de cada uno de los compuestos 5a-f proporciona aldehídos 6a-f como se ilustra en el Esquema 2, Etapa F.

Esquema 3



15 El aldehído (R)-4-(2-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (6b) se puede partir del (R)-2-aminopentanodioato de di-*tert*-butilo (7) disponible en el mercado y el aldehído 11 de acuerdo con el método descrito por Yufang X. *et al.* en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter, 2008, 18, 821-824, donde la etapa de alquilación reductora clave se muestra a continuación en el Esquema 4. La condensación de 7 con 4-(2-oxoetil)benzoato de metilo (11) acompañada por el cierre de anillo posterior proporciona el compuesto intermedio de pirrolidinona 9b (Etapas A y B). La desesterificación de 9b, como se muestra en términos generales en el Esquema 3, Etapa C, seguido de reducción (Esquema 3, Etapa D) y posterior oxidación controlada como se muestra en términos generales en el Esquema 2, Etapa F produce el aldehído 6b.

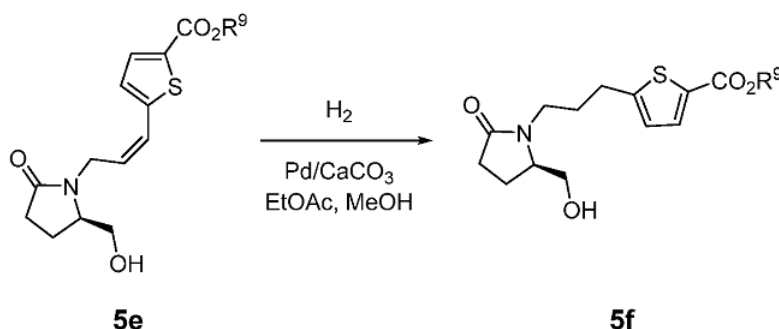
Esquema 4



25

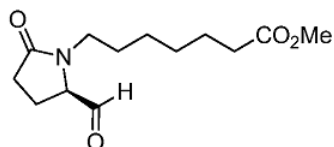
- 5 El aldehído intermedio 6f se puede adquirir alternativamente mediante la hidrogenación de los alcoholes intermedios protegidos 4d o 4e a 4f o los alcoholes intermedios sin proteger 5d o 5e a 5f, seguido de la posterior desprotección (para 4f) y oxidación controlada a 6f. Un ejemplo de reacción de hidrogenación se ilustra en el Esquema 5. La reducción catalizada por paladio del doble enlace carbono-carbono interno del compuesto intermedio 5e (Esquema 5) para proporcionar alcohol intermedio 5f seguido de la oxidación controlada del alcohol proporciona el aldehído intermedio 6f como se ilustra en el Esquema 2, Etapa F.

Esquema 5

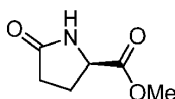


- 10 A continuación se describen procedimientos detallados para preparar los aldehídos intermedios.

Preparación de (R)-7-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (6a)

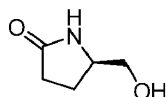


- 15 Esquema 2, Etapa A: Preparación de (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo (éster de metilo del ácido D-piroglutámico) a partir de ácido (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (ácido D-piroglutámico)



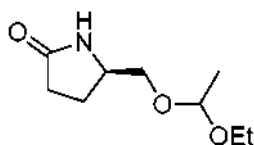
- 20 A una solución que consistía en ácido (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (ácido 1,D-piroglutámico de Chem-Impex International, 12,6 g, 97,4 mmol) en metanol (100 ml) se añadió ácido sulfúrico (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetona-diclorometano (3:7 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (13,3 g, 95 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,42 (disolvente del sistema: acetona-diclorometano 3:7 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,25 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,5-2,2 (m, 4H).
- 25

Esquema 2, Etapa B: Preparación de (R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona ((R)-1)

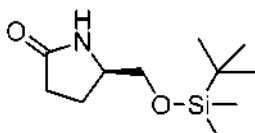


- 30 A una solución que consistía en (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo (éster de metilo del ácido D-piroglutámico, 13,2 g, 115 mmol) en metanol (100 ml) a 0 °C se añadió borohidruro sódico (10,5 g, 278 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta la finalización, momento en el que se añadió ácido acético (3 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con metanol-cloroformo (1:9 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (12,9 g, 97 %) en forma de un sólido incoloro; TLC  $f_R$  0,33 (disolvente del sistema: metanol-cloroformo 1:9 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,17 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,64-3,40 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,2-2,05 (m, 1H), 1,88-1,7 (m, 1H).
- 35

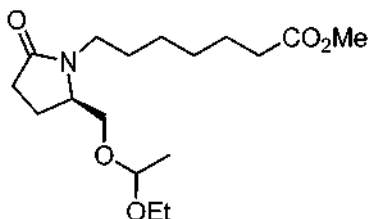


Esquema 2, Etapa C: Preparación de (5R)-5-((1-etoxietoxi)metil)pirrolidin-2-ona (2/EE)

- 5 A una solución que consistía en (*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (intermedio (*R*)-1, 21,7 g, 188 mmol) en diclorometano (250 ml) se añadió etil vinil éter (36,2 ml, 376 mmol) seguido de tricloroacético ácido (0,878 g, 5,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (400 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó posteriormente con agua (200 ml) y solución salina saturada (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol-cloroformo (1:9 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (13,0 g, 37 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,56 (sistema de disolventes: metanol-cloroformo 1:9 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,69 (cuadruplete, 1H), 3,83-3,2 (m, 5H), 2,35 (t, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,8-1,7 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 1,21 (t, 3H).

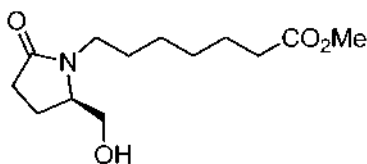
15 Esquema 2, Etapa C: Preparación de (*R*)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-pirrolidin-2-ona (2/TBS)

- 20 A una solución que consistía en (*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (intermedio (*R*)-1,5,7 g, 50 mmol) en dimetilsulfóxido (50 ml) se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (9,71 g, 64,5 mmol) seguido de imidazol (4,39 g, 64,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol-cloroformo (5:95 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (10,0 g, 85 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,37 (sistema de disolventes: metanol-cloroformo 5:95 v/v).

Esquema 2, Etapa D: Preparación de 7-((2R)-2-((1-etoxietoxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (4a)

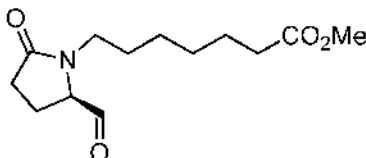
- 30 A una suspensión enfriada en hielo que consistía en hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 1,07 g, 26,7 mmol) y yoduro sódico (4,40 g, 29,4 mmol) en hexametilfosforamida (30 ml) se añadió gota a gota una solución que consistía en (5R)-5-((1-etoxietoxi)metil)-pirrolidin-2-ona (compuesto intermedio 2/EE, 5,00 g, 26,7 mmol) en hexametilfosforamida (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas seguida de 50 °C durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota 7-bromoheptanoato de metilo (disponible en el mercado de Alfa Aesar, 7,15 g, 32,0 mmol) y se agitó durante una noche a 50 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml). Posteriormente se añadió ácido clorhídrico concentrado acuoso (10 ml) seguido de agua (50 ml).
- 35
- 40 La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico acuoso al 5 % (100 ml), agua (200 ml), y solución salina saturada (300 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto intermedio del título en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

Esquema 2, Etapa E: Preparación de (*R*)-7-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (5a)



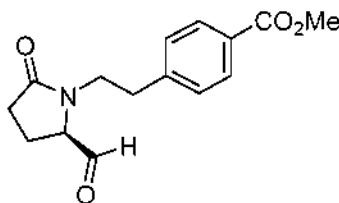
5 A una solución que consistía en el 7-((2*R*)-2-((1-etoxietoxi)metil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (4a) en bruto en metanol (50 ml) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol-acetato de etilo (3:97 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (1,24 g, 18 % en dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido; TLC  $f_R$  0,24 (sistema de disolventes: metanol-acetato de etilo 3:97 v/v); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  258 (M + 1).

15 Esquema 2, Etapa F: Preparación de (*R*)-7-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (6a)

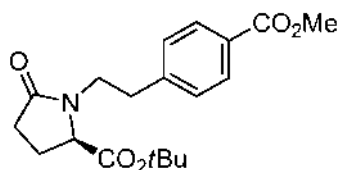


20 A una solución que consistía en (*R*)-7-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (compuesto intermedio 5a, 1,24 g, 4,82 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,04 g, 4,82 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó según se monitorizó mediante TLC. Los componentes volátiles se evaporaron, y a la mezcla residual se añadió dietil éter (50 ml). El sólido material se filtró a través de una capa delgada de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol-acetato de etilo (3:97 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (1,1 g, 89 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; TLC  $f_R$  0,33 (sistema de disolventes: metanol-acetato de etilo 3:97 v/v).

30 Preparación de (*R*)-4-(2-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (6b)



35 Esquema 4, Etapas A y B: Preparación de (*R*)-1-(4-(metoxicarbonil)-fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo (9b)

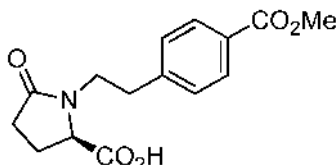


40 Etapa A: A una solución que consistía en (*R*)-2-aminopentanoato de di-*tert*-butilo (reactivo 7, H-D-Glu(O*t*Bu)-O*t*Bu, disponible en el mercado en Life ProTein (3,50 g, 15,6 mmol) en metanol (100 ml) se añadieron 4-(2-oxoetil)benzoato de metilo (sinónimo: 4-carbometoxifenilacetaldehído, reactivo 11; obtenido a partir de 4-formil benzoato de metilo como se describe en Nair *et al.*, J. Med. Chem., 1989, 32, 1277-1283; 2,80 g, 15,6 mmol), ácido acético (1,05 ml, 2,67 mmol), y cianoborohidruro sódico (1,45 g, 23,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida.

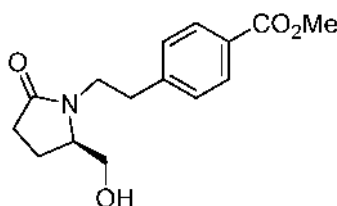
5 Etapa B: El residuo (compuesto intermedio 8b en bruto) se diluyó con xileno y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano (1:1) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco; TLC  $f_R$  0,45 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano 1:1 v/v).

10 Esquema 3, Etapa C: Preparación de ácido (*R*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenetil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (10b)



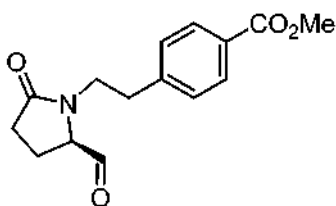
15 Una mezcla que consistía en (*R*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenetil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto intermedio 9b, 2,0 g, 5,7 mmol), ácido trifluoroacético (25 ml), y agua (0,125 ml) se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y se concentró posteriormente al vacío para proporcionar el compuesto intermedio del título en bruto (2,26 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20 Esquema 3, Etapa D: Preparación de (*R*)-4-(2-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (5b)



25 A una mezcla en agitación que consistía en ácido (*R*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenetil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico en bruto (compuesto intermedio 10b, 2,26 g, 8,14 mmol) en THF (40 ml) a -10 °C se añadió *N*-metilmorfolina (0,9 ml, 8 mmol). Después de agitar durante cinco minutos, se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (1,08 ml, 8,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un período adicional de treinta minutos y se filtró posteriormente a través de una capa de Celite. El filtrado se enfrió a -10 °C, y se añadió una solución que consistía en borohidruro sódico (0,434 g, 11,5 mmol) disuelto previamente en agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante una hora y a continuación a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución 1 N de ácido clorhídrico, una solución saturada de bicarbonato sódico, y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol-acetato de etilo (3:97 v/v) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino; TLC  $f_R$  0,19 (sistema de disolventes metanol-acetato de etilo 3:97 v/v); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  278 (M + 1).

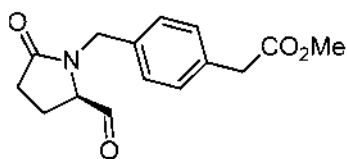
35 Esquema 2, Etapa F: Preparación de (*R*)-4-(2-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (6b)



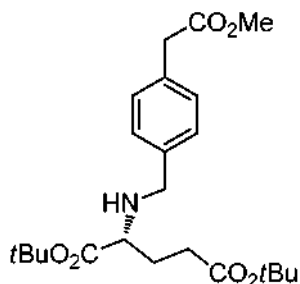
40 Se preparó (*R*)-4-(2-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (0,246 g, 62,5 % de rendimiento a partir de 5b, aceite incoloro) mediante el método que se describe en el Esquema 2, Etapa F para la preparación del aldehído intermedio 6a excepto en que se usó (*R*)-4-(2-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (5b) en lugar de (*R*)-7-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo; TLC  $f_R$  0,29 (sistema de disolventes metanol-acetato de etilo 3:97 v/v).

45

Preparación de (*R*)-2-(4-((2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)-acetato de metilo (6c)



5 Esquema 3, Etapa A: Preparación de (*R*)-2-((4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)pentanodioato de di-*tert*-butilo (8c)

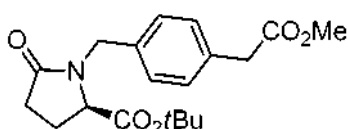


10 Una mezcla en agitación que consistía en (*R*)-2-aminopentanodioato de di-*tert*-butilo (reactivo 7, H-D-Glu(*Ot*Bu)-*Ot*Bu, 5,0 g, 16,9 mmol), 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de metilo (reactivo 3c, 4,52 g, 18,6 mmol; preparado con un 99 % de rendimiento a partir del correspondiente ácido carboxílico y trimetilsilildiazometano de acuerdo con métodos conocidos tales como los que se describen en Leggio, A. *et al.*, Chemical Biology & Drug Design, 2009, 73(3), 287-291), diisopropiletilamina (8,83 ml, 50,7 mmol) y yoduro sódico (2,53 g, 16,9 mmol) en hexametilsilfosforamida seca (50 ml) se calentó a 55 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (1,5 l), y se lavó secuencialmente con una solución acuosa de cloruro de amonio y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-heptano (1:20 a 1:5 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (5,78 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro; TLC  $f_R$  0,45 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano 1:3 v/v); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  422 (M + 1).

15

20

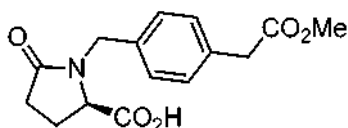
Esquema 3, Etapa B: Preparación de (*R*)-1-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo (9c)



25

30 Una mezcla en agitación que consistía en (*R*)-2-((4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)pentanodioato di-*tert*-butilo (compuesto intermedio 8c, 5,75 g, 13,6 mmol) en *o*-xileno (40 ml) se calentó a 100 °C durante tres días. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo-heptano (1:20 a 1:1 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (3,09 g, 65,2 %) en forma de un aceite incoloro; TLC  $f_R$  0,6 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano 4:6 v/v); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  370 (M+23, Na<sup>+</sup>).

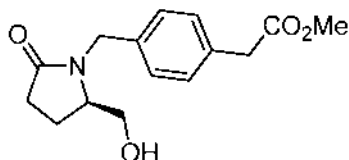
35 Esquema 3, Etapa C: Preparación de ácido (*R*)-1-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (10c)



40 Una mezcla en agitación que consistía en (*R*)-1-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto intermedio 9c, 2,93 g, 8,43 mmol) y ácido trifluoroacético (4,55 ml, 59,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se calentó a 45 °C durante siete horas con agitación posterior a temperatura ambiente durante una noche. La

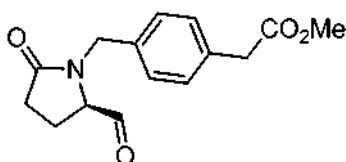
mezcla de reacción se diluyó con etanol y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto (2,44 g) se usó en la siguiente etapa (Etapa D) sin purificación.

Esquema 3, Etapa D: Preparación de (*R*)-2-(4-((2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (5c)



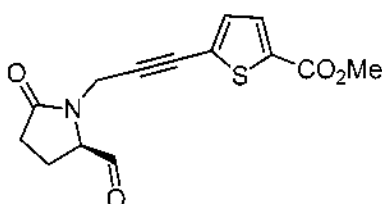
Se preparó (*R*)-2-(4-((2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (1,6 g, 65 %, en forma de un aceite incoloro) de la misma manera que el compuesto 5b en el Esquema 3, Etapa D excepto en que se usó ácido (*R*)-1-(4-(2-metoxi-2-oxoetil)benzil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (10c) en lugar de ácido (*R*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico; TLC  $f_R$  0,5 (sistema de disolventes metanol-diclorometano 5:95 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,3-7,2 (m, 4H), 4,9 (d, 1H), 4,2 (d, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 3,6-3,4 (m, 2H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 2H).

Esquema 2, Etapa F: Preparación de (*R*)-2-(4-((2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (6c)

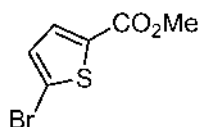


Se preparó (*R*)-2-(4-((2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (0,2 g, 90 %) de la misma manera que el compuesto 6a en el Esquema 2, Etapa F excepto en que se usó (*R*)-2-(4-((2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (5c) en lugar de (*R*)-7-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo; MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  274 (M - 1); RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,4 (d, 1H), 7,3-7,1 (m, 4H), 5,0-4,8 (m, 2H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 2,6-1,9 (m, 4H).

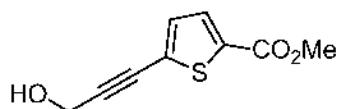
Preparación de (*R*)-5-((2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (6d)



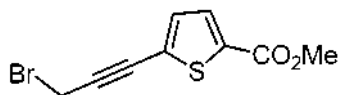
Etapa 1: Preparación de 5-bromo-2-tiofeno carboxilato de metilo



A una mezcla enfriada en hielo que consistía en ácido 5-bromo-2-tiofeno carboxílico (5,25 g, 25,4 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y metanol (20 ml) se añadió trimetilsilildiazometano (2 M en dietil éter, 20 ml, 40 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptanos (1:50 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (5,5 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco; TLC  $f_R$  0,60 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos 1:9 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,5 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,9 (s, 3H).

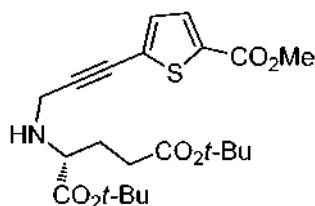
Etapa 2: Preparación de 5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

5 A una mezcla tapada que consistía en 5-bromo-2-tiofeno carboxilato de metilo (5,6 g, 25 mmol) en benceno (60 ml) se añadió una suspensión que consistía en tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,4 g, 1,3 mmol) en benceno (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió a continuación yoduro de cobre (I) (480 mg, 2,52 mmol) y n-butilamina (5 ml, 50 mmol) en una porción cada uno, seguido de alcohol propargílico (2,2 ml, 38 mmol) en benceno (30 ml) durante 15 minutos, y la reacción se agitó durante 24 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptanos (1:10 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (3,8 g, 78 %); TLC  $f_R$  0,7 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos 1:1 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  7,6 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,0 (s a, 1H).

Etapa 3: Preparación de 5-(3-bromoprop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (3d)

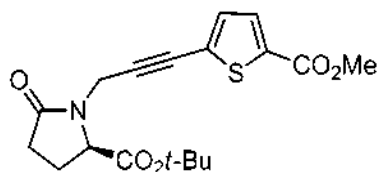
20 A una solución enfriada con hielo de de metilo 5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato (1,32 g, 6,73 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadieron tetrabromuro de carbono (3,1 g, 9,42 mmol) y trifenilfosfina (2,5 g, 9,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:heptanos (1:25 v:v) para proporcionar el compuesto del título (1,5 g). TLC  $f_R$  0,65 (sistema de disolventes heptanos:acetato de etilo 80:20 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  7,6 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,1 (s, 2H), 3,9 (s, 3H).

30 Esquema 3, Etapa A: Preparación de (R)-2-((3-(5-(metoxicarbonil)-tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)amino)pentanodioato de di-*terc*-butilo (8d)



35 Se preparó (R)-2-((3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)amino)pentanodioato de di-*terc*-butilo de la misma manera que el compuesto 8c en el Esquema 3, Etapa A excepto en que se usó 5-(3-bromoprop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (3d) en lugar de 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de metilo; TLC  $f_R$  0,45 (sistema de disolventes heptanos:acetato de etilo 80:20 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  7,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,2 (s, 2H), 2,4 (t, 2H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,45 (d, 18H).

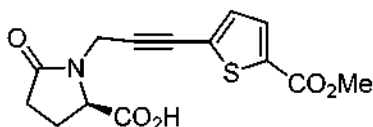
Esquema 3, Etapa B: Preparación de (R)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)-tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo (9d)



45 Se preparó (R)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo de la misma manera que el compuesto 9c en el Esquema 3, Etapa B excepto en que se usó (R)-2-((3-(5-

(metoxicarbonil)tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)amino)pentanodioato de di-*terc*-butilo (8d) en lugar de (*R*)-2-((4-(2-metoxi-2-oxoetil)bencil)amino)pentanodioato de di-*terc*-butilo; TLC  $f_R$  0,25 (sistema de disolventes heptanos:acetato de etilo 60:40 v/v); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

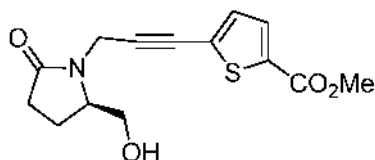
5 Esquema 3, Etapa C: Preparación de ácido (*R*)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (10d)



10 Una solución de (*R*)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,03 mmol) y ácido trifluoroacético (4 ml, 51,9 mmol) en diclorometano (45 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con etanol y tolueno y se evaporó a presión reducida para producir un residuo que se usó en la siguiente etapa (Etapa D) sin ninguna purificación adicional; TLC  $f_R$  0,10 (sistema de disolventes heptanos:acetato de etilo 60:40 v/v).

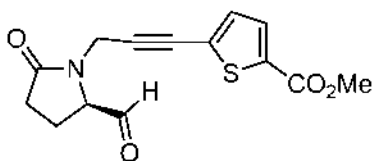
15 Esquema 3, Etapa D: Preparación de (*R*)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5d)

20



25 Se preparó (*R*)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo de la misma manera que el compuesto 5b en el Esquema 3, Etapa D excepto en que se usó ácido (*R*)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)prop-2-in-1-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (10d) en lugar de ácido (*R*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenetil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico y se usó trietilamina en lugar de *N*-metilmorfolina; TLC  $f_R$  0,30 (sistema de disolventes diclorometano:metanol 95:5 v/v); RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ );  $\delta$  7,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (s, 2H) 3,6-3,5 (s, 1H), 3,2-3,0 (s a, 1H), 2,6-2,4 (m, 1H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,2-2,0 (m, 1H), 2,0-1,9 (m, 1H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  294,0 (M + 1), (ESI $^-$ )  $m/z$  292,0 (M - 1).

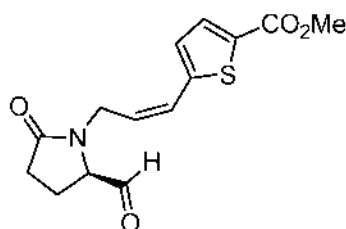
30 Esquema 2, Etapa F: Preparación de (*R*)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (6d)



35 Se preparó (*R*)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo de la misma manera que el compuesto 6a en el Esquema 2, Etapa F excepto en que se usó (*R*)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5d) en lugar de (*R*)-7-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo; TLC  $f_R$  0,30 (sistema de disolventes diclorometano:metanol 95:5 v/v).

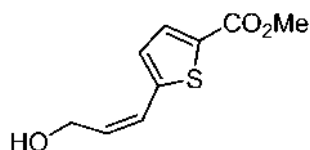
40

Preparación de (*R,Z*)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (6e)



Etapa 1: Preparación de (Z)-5-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo

5

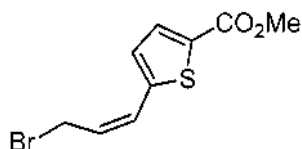


10 A una mezcla que consistía en 5-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,9 g, 9,7 mmol) en acetato de etilo (50 ml) y metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbonato de calcio (5 %, 1,5 g). El matraz de reacción se evacuó y se rellenoó de nuevo con gas hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 2 horas mientras se mantenía una atmósfera de hidrógeno. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptanos (1:10 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (1,5 g); TLC  $f_R$  0,65 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos 1:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  221 (M + Na<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,0-5,9 (m, 1H), 4,6 (d, 2H), 3,9 (s, 3H), 1,9 (s a, 1H).

15

Etapa 2: Preparación de (Z)-5-(3-bromoprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (3e)

20

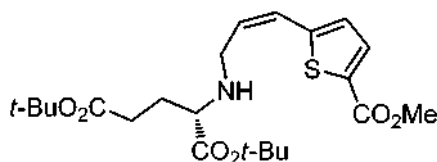


25 Se preparó (Z)-5-(3-bromoprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato (2,56 g) de la misma manera que el compuesto 3d excepto en que se usó (Z)-5-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato; TLC  $f_R$  0,60 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos 20:80 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  261 (M + 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,7 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,2-6,0 (m, 1H), 4,3 (d, 2H), 3,9 (s, 3H).

25

Esquema 3. Etapa A: Preparación de (R,Z)-2-((3-(5-(metoxicarbonil)-tiofen-2-il)alil)amino)pentanodioato de di-*tert*-butilo (8e)

30

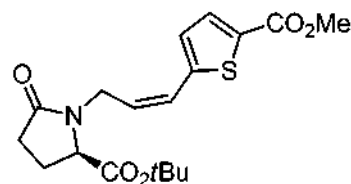


35 Se preparó (R,Z)-2-((3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)alil)amino)-pentanodioato de di-*tert*-butilo de la misma manera que el compuesto 8c en el Esquema 3, Etapa A, excepto en que se usó (Z)-5-(3-bromoprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (3e) en lugar de 2-(4-(bromometil)fenil)acetato de metilo; TLC  $f_R$  0,30 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos 1:4 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  440 (M + 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,9-5,8 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7-3,5 (s, 2H), 3,3-3,2 (m, 1H), 2,4 (t, 2H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

35



Esquema 3, Etapa B: Preparación de (R,Z)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)-tiofen-2-il)alil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo (9e)



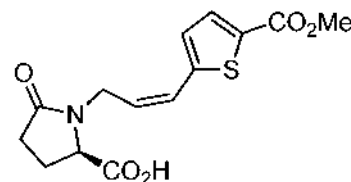
5

Se preparó (R,Z)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)alil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo de la misma manera que el compuesto 9c en el Esquema 3, Etapa B excepto en que se usó (R,Z)-2-((3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)alil)amino)pentanodioato de di-*tert*-butilo (8e) en lugar de (*R*)-2-((4-(2-metoxi-2-oxoetil)encil)amino)pentanodioato de di-*tert*-butilo; TLC  $f_R$  0,20 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos 2:3 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  366 (M + 1), 388 (M + Na<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 5,7-5,6 (m, 1H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,4 (s, 9H).

10

Esquema 3, Etapa C: Preparación de ácido (R,Z)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)alil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (10e)

15

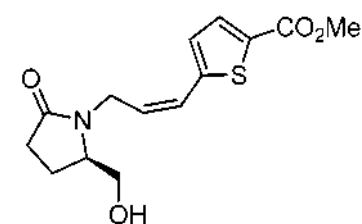


Una mezcla en agitación que consistía en (R,Z)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)-tiofen-2-il)alil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *tert*-butilo (compuesto intermedio 9e, 2,05 g, 5,61 mmol) y ácido trifluoroacético (5,0 ml, 65 mmol) en diclorometano (40 ml) se calentó a 45 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con etanol y se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo (2,44 g) que se usó en la siguiente etapa (Etapa D) sin purificación adicional; TLC  $f_R$  0,25 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos-ácido acético 50:50:1 v/v).

20

Esquema 3, Etapa D: Preparación de (R,Z)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5e)

25

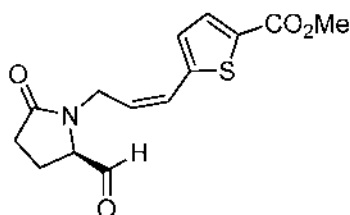


30

Se preparó (R,Z)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo de la misma manera que el compuesto 5b en el Esquema 3, Etapa D excepto en que se usó ácido (R,Z)-1-(3-(5-(metoxicarbonil)tiofen-2-il)alil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (10e) en lugar de ácido (*R*)-1-(4-(metoxicarbonil)fenetil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico y se usó trietilamina en lugar de *N*-metilmorfolina; TLC  $f_R$  0,20 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos-ácido acético 50:50:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  296 (M + 1), 318 (M + Na<sup>+</sup>); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,6 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,1-5,6 (m, 1H), 4,5-4,3 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7 (s, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,2-3,0 (s, 1H), 2,6-2,4 (m, 1H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,2-2,0 (m, 1H), 2,0-1,9 (m, 1H).

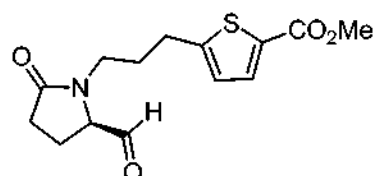
35

Esquema 2, Etapa F: Preparación de (R,Z)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (6e)

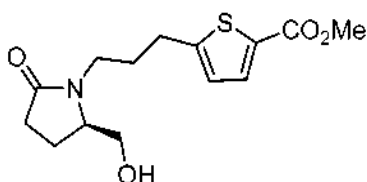


5 Se preparó (R,Z)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo de la misma manera que el compuesto 6a en el Esquema 2, Etapa F excepto en que se usó (R,Z)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5e) en lugar de (R)-7-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo; TLC  $f_R$  0,40 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptanos 1:1 v/v).

Preparación de (R)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (6f)

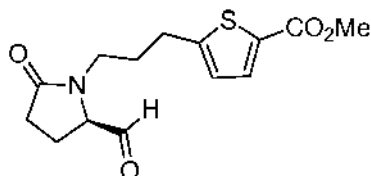


15 Esquema 5: Preparación de (R)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5f)



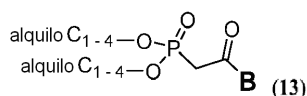
20 A una solución de (R,Z)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5e, 496 mg.) en acetato de etilo (40 ml) y metanol (4 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 %, 40 mg) y el matraz se evacuó y se expuso a hidrógeno durante 4 horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró para proporcionar el compuesto intermedio del título con rendimiento cuantitativo, que se usó sin purificación; TLC  $f_R$  0,25 (sistema de disolventes diclorometano:metanol 95:5 v/v); RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  7,6 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (dd, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,6 (dd, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,7-2,4 (s a, 1H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,1-1,8 (m, 4H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  298,0 (M + 1), 320,0 (M + Na<sup>+</sup>).

30 Esquema 2, Etapa F: Preparación de (R)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (6f)

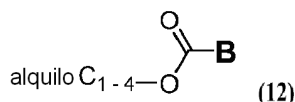


35 Se preparó (R)-5-(3-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo de la misma manera que el compuesto 6a en el Esquema 2, Etapa F excepto en que se usó (R)-5-(3-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (5f) en lugar de (R)-7-(2-(hidroximetil)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo; TLC  $f_R$  0,25 (sistema de disolventes diclorometano:metanol 95:5 v/v).

Los β-cetoésteres de fosfonato orgánicos tales como

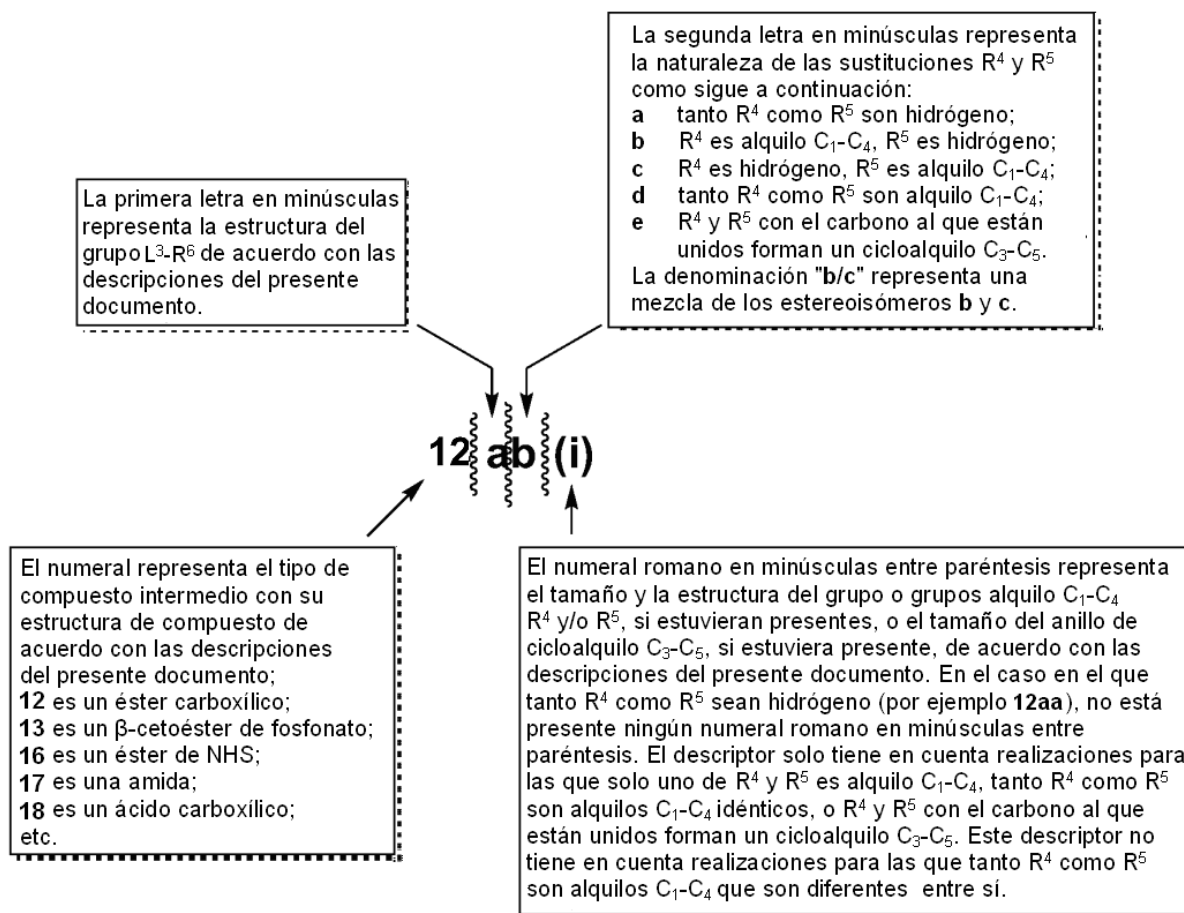


- 5 se pueden usar como compañeros de acoplamiento de reacción con aldehídos tales como 6a-f en una reacción de tipo Horner-Emmons-Wadsworth para instalar la estructura principal de la cadena inferior de la lactama. Tales β-cetoésteres de fosfonato se pueden preparar por acoplamiento de un éster carboxílico apropiado



- 10 con metilfosfonato de dialquilo litiado/desprotonado de acuerdo con la reacción general que se ilustra en el Esquema 6 y variaciones de las mismas. Las Tablas A - G/H de Cadenas Inferiores (véase posteriormente) describen diversos componentes B de cadena inferior de las realizaciones a modo de ejemplo

- 15 Los ésteres carboxílicos 12 pueden estar disponibles en el mercado o prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado como se muestra en los Esquemas 7a-g. El sistema de numeración, que comprende diversos descriptores numéricos, alfabéticos en minúsculas, y numerales romanos en minúsculas, para los compuestos intermedios que comprenden el componente B, tales como los ésteres carboxílicos 12, los β-cetoésteres de fosfonato 13, los ésteres de NHS 16, las amidas 17, los ácidos carboxílicos 18, y las (S)-3-(B-carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas 19 que se encuentran en los Esquemas, Tablas, y Ejemplos del presente documento funcionan como sigue a continuación:



- 25 Un éster carboxílico, 12(a-f)a o 12(a-f)b/c(i-viii), se puede preparar en dos etapas a partir de malonato de dietilo disponible en el mercado o un material de partida apropiado de 2-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) malonato de dietilo disponible en el mercado. La reacción del material de partida de malonato con una base de amida de litio apropiada, tal como LDA o

LiHMDS, seguido de un agente de alquilación apropiado  $R^6-L^3-X^1$ , como se ilustra en el Esquema 7a, Etapa A, proporciona el correspondiente malonato de dietilo 2-( $R^6-L^3$ )-sustituido 14a-f. La descarboxilación posterior (Etapa B) proporciona el correspondiente éster carboxílico intermedio 12, en el que tanto  $R^4$  como  $R^5$  son hidrógeno, o en el que uno de  $R^4$  y  $R^5$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$  (los grupos alquilo (i) a (viii) representan metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo, respectivamente) y el otro es un hidrógeno. Algunos ejemplos de (alquil  $C_1-C_4$ ) malonatos de dietilo disponibles en el mercado incluyen metil malonato de dietilo, etil malonato de dietilo, isopropil malonato de dietilo, *n*-propil malonato de dietilo, *n*-butil malonato de dietilo (todos de Sigma-Aldrich, Acros Organics, o Alfa Aesar), isobutil malonato de dietilo, y *sec*-butil malonato de dietilo (todos de Alfa Aesar). Los métodos para preparar los (alquil  $C_1-C_4$ ) malonatos de dietilo de partida se conocen en la técnica; por ejemplo, se puede combinar malonato de dietilo con una base tal como carbonato potásico y un agente de alquilación apropiado tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de *n*-propilo, o bromuro de *n*-butilo con irradiación de microondas en el método descrito por Keglevich *et al.* en Letters in Organic Chemistry, 2008, 5(3), 224-228 y en Green Chemistry, 2006, 8(12), 1073-1075. Otros métodos que se pueden usar para preparar los (alquil  $C_1-C_4$ ) malonatos de dietilo incluyen la reacción de malonato de dietilo con un agente de alquilación apropiado tal como yoduro de etilo, bromuro de isopropilo, bromuro de isobutilo, o bromuro de *sec*-butilo en presencia de una base tal como etóxido sódico en un disolvente orgánico tal como metanol como describen Patel y Ryono en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2(9), 1089-1092 y se describe en otra parte.

Los ésteres carboxílicos intermedios 12 que poseen una sustitución *gem*-dimetilo en el átomo de carbono  $\alpha$  con respecto al grupo carbonilo del éster (tanto  $R^4$  como  $R^5$  son metilo), tales como 12(a-f)d(i), se pueden preparar mediante la metilación del correspondiente *mono*- $\alpha$ -metil éster intermedio (mezcla estereoquímica) 12(a-f)b/c(i) como se muestra en el Esquema 7b y se informa por Shibasaki, M. *et al.* en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1989, 37(6), 1647-1649.

El Esquema 7c ilustra *mono*-alquilaciones de ésteres carboxílicos 12(a-f)a disponibles en el mercado o preparados con un agente de alquilación  $R^4/R^5-X^1$ , en el que el grupo  $R^4/R^5$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$  y  $X^1$  es un grupo saliente tal como yoduro o bromuro para proporcionar los correspondientes análogos *mono*-alquilados 12(a-f)b/c, respectivamente. Los análogos de éster carboxílico *mono*-alquilado se pueden alquilar una segunda vez; por ejemplo, los ésteres de ácido carboxílico *mono*-metilado (mezcla estereoquímica) 12(a-f)b/c(i) se pueden metilar una segunda vez para proporcionar los correspondientes ésteres *gem*-dimetil sustituidos 12(a-f)d(i), como se ilustra en el Esquema 7d.

El Esquema 7e ilustra la preparación de ácidos cicloalquilcarboxílicos  $C_3-C_5$  1-( $R^6-L^3$ )-sustituidos y sus ésteres de alquilo  $C_1-C_4$  12(a-f)e(ix-xi). Yang, D. *et al.* describen transformaciones similares en Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(22), 8726-8732; Cowling, S. J. y Goodby, J. W. en Chemical Communications (Cambridge, Reino Unido), 2006, 39, 4107-4709; Araldi, G. L. *et al.* en el documento de Patente WO 2003/103604; y otros.

Los ésteres carboxílicos 12(a-f)b(i-viii) estereoquímicamente puros y sus estereoisómeros, 12(a-f)c(i-viii) se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 7f. La alquilación de un material de partida de ácido carboxílico sustituido de forma apropiada, tal como ácido propiónico ( $R^4/R^5$  es un grupo metilo), en el carbono de posición *alfa* con respecto al grupo carbonilo del ácido por tratamiento del ácido con una base apropiada, tal como diisopropilamida de litio (aproximadamente dos equivalentes molares) en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF, con un agente de alquilación  $R^6-L^3-X^1$  (Etapa A) proporciona los correspondientes ácidos carboxílicos intermedios 18(a-f)b/c(i-viii). El posterior acoplamiento del ácido carboxílico intermedio con *N*-hidroxisuccinimida (NHS) forma la correspondiente mezcla estereoisomérica de ésteres de NHS (un éster activado) 16(a-f)b/c(i-viii) (Etapa B). El tratamiento de la mezcla estereoisomérica de ésteres activados 16(a-f)b/c(i-viii) con (*R*)-2-amino-2-feniletanol en THF da como resultado la mezcla de dos amidas diastereómeras 17(a-f)b(i-viii) y 17(a-f)c(i-viii) (Etapa C), que se pueden separar por cromatografía para proporcionar cada diastereómero puro (Etapa D). La recristalización de los diastereómeros individuales puede proporcionar las amidas con incluso mayor pureza. La hidrólisis de la amida de cada diastereómero en su correspondiente ácido carboxílico 18(a-f)b(i-viii) y 18(a-f)c(i-viii), respectivamente (Etapa E), y la posterior esterificación (Etapa F) proporciona los correspondientes estereoisómeros individuales de éster carboxílico 12(a-f)b(i-viii) y 12(a-f)c(i-viii), respectivamente.

El Esquema 7g muestra una ruta sintética a ésteres carboxílicos estereoquímicamente puros 12(a-f)b(i-vii) ( $R^5$  es hidrógeno) empleando el uso de reactivos auxiliares quirales para generar las "(*S*)-3-(*B*-carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas" 19(a-f)a (tanto  $R^4$  como  $R^5$  son hidrógeno) para una alquilación más eficaz (asimétrica) en la Etapa C y proporcionar los correspondientes análogos alquilados de las "(*S*)-3-(*B*-carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas" enriquecidos en el estereoisómero 19(a-f)b(i-vii) sobre el estereoisómero 19(a-f)c(i-vii). La retirada del reactivo auxiliar quiral (Etapa D) seguido de alquilación y posterior derivatización de amida quiral (Etapas E y F) proporciona los diastereómeros 17(a-f)b(i-vii) separables por cromatografía y que se purifican además por cristalización (Etapa G). La hidrólisis de amida catalizada por ácido (Etapa H) al correspondiente ácido carboxílico estereoquímicamente puro 18(a-f)b(i-vii) y la posterior esterificación (Etapa I) proporcionan los ésteres carboxílicos intermedios estereoquímicamente puros deseados 12(a-f)b(i-vii), que se pueden convertir en sus correspondientes  $\beta$ -cetoésteres de fosfonato estereoquímicamente puros 13(a-f)b(i-vii).

65

El Esquema 8 ilustra particularmente conversiones de los ésteres carboxílicos acetilénicos 12(a-f)a y 12(a-f)(b-e)(i-xi) en los correspondientes β-cetofosfonatos mediante la forma general descrita previamente.

Esquema 6

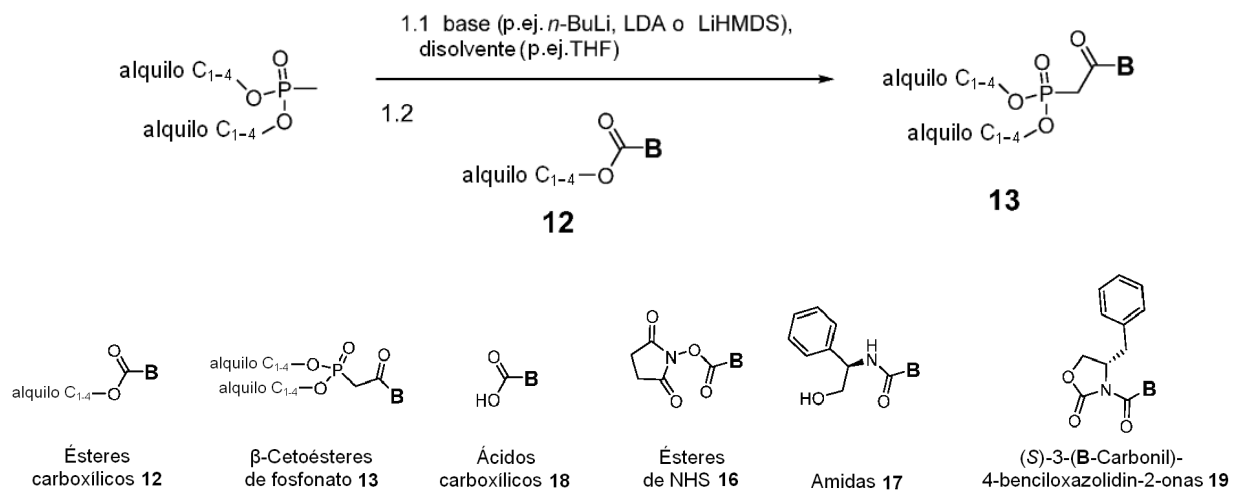
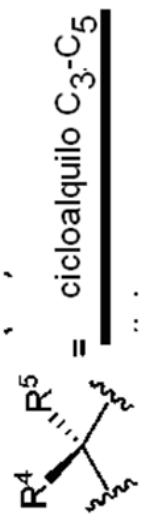


Tabla A de Cadenas Inferiores

B	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	L <sup>3</sup> -R <sup>6</sup>
aa	H	H	
ab(i)	Me	H	
ac(i)	H	Me	
ad(i)	Me	Me	
ab(ii)	Et	H	
ac(ii)	H	Et	
ad(ii)	Et	Et	
ab(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
ac(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
ad(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
ab(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
ac(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
ad(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
ab(v)	<i>n</i> -Bu	H	
ac(v)	H	<i>n</i> -Bu	
ad(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
ab(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
ac(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
ad(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
ab(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
(i)	Me		
(ii)	Et		
(iii)	<i>n</i> -Pr		
(iv)	<i>i</i> -Pr		
(v)	<i>n</i> -Bu		
(vi)	<i>i</i> -Bu		
(vi)	<i>sec</i> -Bu		
(viii)	<i>ter</i> -Bu		
(ix)			
(x)			
(xi)			



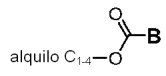
R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>\*



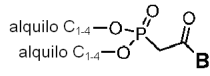
<b>ac(vii)</b>	H	sec-Bu
<b>ad(vii)</b>	sec-Bu	sec-Bu
<b>ab(viii)</b>	tert-Bu	H
<b>ac(viii)</b>	H	tert-Bu
<b>ad(viii)</b>	tert-Bu	tert-Bu
<b>ae(ix)</b>	$\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$
<b>ae(x)</b>	$\text{---(CH}_2)_2\text{---}$	$\text{---(CH}_2)_2\text{---}$
<b>ae(xi)</b>	$\text{---(CH}_2)_3\text{---}$	$\text{---(CH}_2)_3\text{---}$

\* R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser ambos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

ES 2 635 635 T3



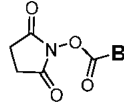
Ésteres  
carboxílicos 12



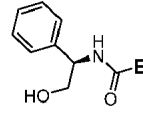
$\beta$ -Cetoésteres  
de fosfonato 13



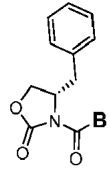
Ácidos  
carboxílicos 18



Ésteres  
de NHS 16



Amidas 17



(S)-3-(B-Carbonyl)-  
4-benciloxazolidin-2-onas 19



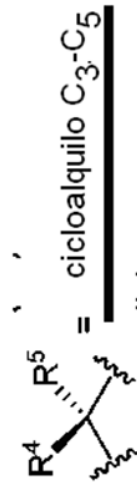
Tabla B de Cadenas Inferiores

B	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	L <sup>3</sup> -R <sup>6</sup>
ba	H	H	
bb(i)	Me	H	
bc(i)	H	Me	
bd(i)	Me	Me	
bb(ii)	Et	H	
bc(ii)	H	Et	
bd(ii)	Et	Et	
bb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
bc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
bd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
bb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
bc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
bd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
bb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
bc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
bd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
bb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
bc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
bd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
bb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	



R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>\*

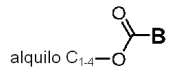
- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *terc*-Bu



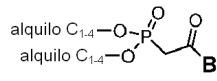
- (ix) ciclopropilo
- (x) ciclobutilo
- (xi) ciclopentilo

<b>bc(vii)</b>	H	sec-Bu
<b>bd(vii)</b>	sec-Bu	sec-Bu
<b>bb(viii)</b>	tert-Bu	H
<b>bc(viii)</b>	H	tert-Bu
<b>bd(viii)</b>	tert-Bu	tert-Bu
<b>be(ix)</b>	$\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$
<b>be(x)</b>	$\text{---(CH}_2)_2\text{---}$	$\text{---(CH}_2)_2\text{---}$
<b>be(xi)</b>	$\text{---(CH}_2)_3\text{---}$	$\text{---(CH}_2)_3\text{---}$

\* R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser ambos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito



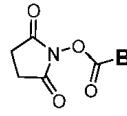
Ésteres  
carboxílicos **12**



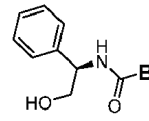
$\beta$ -Cetoésteres  
de fosfonato **13**



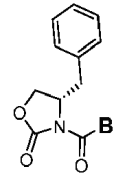
Ácidos  
carboxílicos **18**



Ésteres  
de NHS **16**





Amidas **17**



(S)-3-(B-Carbonil)-  
4-benciloxazolidin-2-onas **19**

Tabla C de Cadenas Inferiores

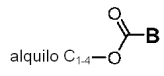
	<b>B</b>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	L <sup>3</sup> -R <sup>6</sup>
	ca	H	H	
	cb(i)	Me	H	
	cc(i)	H	Me	
	cd(i)	Me	Me	
	cb(ii)	Et	H	
	cc(ii)	H	Et	
	cd(ii)	Et	Et	
	cb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
	cc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
	cd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
	cb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
	cc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
	cd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
	cb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
	cc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
	cd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
	cb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
	cc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
	cd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
	cb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
(i)		Me		
(ü)		Et		
(iii)		<i>n</i> -Pr		
(iv)		<i>i</i> -Pr		
(v)		<i>n</i> -Bu		
(vi)		<i>i</i> -Bu		
(vii)		<i>sec</i> -Bu		
(viii)		<i>terc</i> -Bu		
				
				= cicloalquilo C <sub>3</sub> -C <sub>5</sub>
				...
(ix)		ciclopropilo		
(x)		ciclobutilo		
(xi)		ciclopentilo		

R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>\*

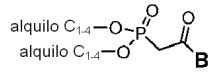
<b>cc(vii)</b>	H	sec-Bu
<b>cd(vii)</b>	sec-Bu	sec-Bu
<b>cb(viii)</b>	tert-Bu	H
<b>cc(viii)</b>	H	tert-Bu
<b>cd(viii)</b>	tert-Bu	tert-Bu
<b>ce(ix)</b>	$\left. \begin{array}{c}   \\ \text{---CH}_2 \end{array} \right\}$	---CH <sub>2</sub> --- $\left. \begin{array}{c}   \\ \text{---CH}_2 \end{array} \right\}$
<b>ce(x)</b>	$\left. \begin{array}{c}   \\ \text{---(CH}_2\text{)}_2 \end{array} \right\}$	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> --- $\left. \begin{array}{c}   \\ \text{---CH}_2 \end{array} \right\}$
<b>ce(xi)</b>	$\left. \begin{array}{c}   \\ \text{---(CH}_2\text{)}_3 \end{array} \right\}$	---(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> --- $\left. \begin{array}{c}   \\ \text{---CH}_2 \end{array} \right\}$

\* R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser ambos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito

ES 2 635 635 T3



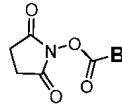
Ésteres  
carboxílicos 12



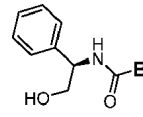
$\beta$ -Cetoésteres  
de fosfonato 13



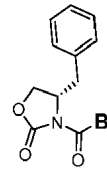
Ácidos  
carboxílicos 18



Ésteres  
de NHS 16

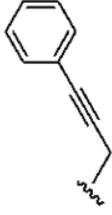


Amidas 17



(S)-3-(B-Carbonyl)-  
4-benciloxazolidin-2-onas 19

Tabla D de Cadenas Inferiores

<b>B</b>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	L <sup>3</sup> -R <sup>6</sup>
da	H	H	
db(i)	Me	H	
dc(i)	H	Me	
dd(i)	Me	Me	
db(ii)	Et	H	
dc(ii)	H	Et	
dd(ii)	Et	Et	
db(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
dc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
dd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
db(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
dc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
dd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
db(v)	<i>n</i> -Bu	H	
dc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
dd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
db(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
dc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
dd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
db(vii)	sec-Bu	H	
(i)	Me		
(ii)	Et		
(iii)	<i>n</i> -Pr		
(iv)	<i>i</i> -Pr		
(v)	<i>n</i> -Bu		
(vi)	<i>i</i> -Bu		
(vii)	sec-Bu		
(viii)	terc-Bu		
(ix)	ciclopropilo		
(x)	ciclobutilo		
(xi)	ciclopentilo		

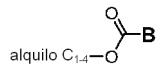
R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>\*

R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> = cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>

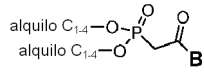
<b>dc(vii)</b>	H	sec-Bu
<b>dd(vii)</b>	sec-Bu	sec-Bu
<b>db(viii)</b>	terc-Bu	H
<b>dc(viii)</b>	H	terc-Bu
<b>dd(viii)</b>	terc-Bu	terc-Bu
<b>de(ix)</b>	$\{\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$
<b>de(x)</b>	$\{\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$
<b>de(xi)</b>	$\{\text{---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$

\* R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser ambos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito





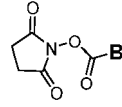
Ésteres  
carboxílicos 12



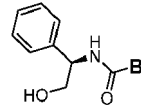
$\beta$ -Cetoésteres  
de fosfonato 13



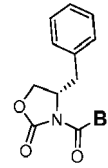
Ácidos  
carboxílicos 18



Ésteres  
de NHS 16




Amidas 17



(S)-3-(B-Carbonyl)-  
4-benciloxazolidin-2-onas 19

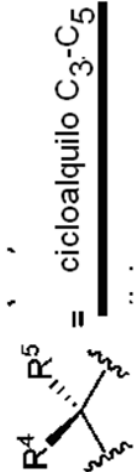
Tabla E de Cadenas Inferiores

B	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	L <sup>3</sup> -R <sup>6</sup>
ea	H	H	
eb(i)	Me	H	
ec(i)	H	Me	
ed(i)	Me	Me	
eb(ii)	Et	H	
ec(ii)	H	Et	
ed(ii)	Et	Et	
eb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
ec(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
ed(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
eb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
ec(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
ed(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
eb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
ec(v)	H	<i>n</i> -Bu	
ed(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
eb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
ec(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
ed(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
eb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
ec(vii)	H	<i>i</i> -Bu	
ed(vii)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
eb(viii)	<i>sec</i> -Bu	H	
ec(viii)	H	<i>sec</i> -Bu	
ed(viii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	
(ix)	ciclopropilo		
(x)	ciclobutilo		
(xi)	ciclopentilo		



R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>\*

- (i) Me
- (ii) Et
- (iii) *n*-Pr
- (iv) *i*-Pr
- (v) *n*-Bu
- (vi) *i*-Bu
- (vii) *sec*-Bu
- (viii) *tert*-Bu

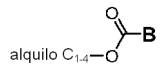


- (ix) ciclopropilo
- (x) ciclobutilo
- (xi) ciclopentilo

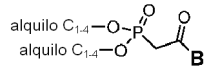
<b>ec(vii)</b>	H	sec-Bu
<b>ed(vii)</b>	sec-Bu	sec-Bu
<b>eb(viii)</b>	tert-Bu	H
<b>ec(viii)</b>	H	tert-Bu
<b>ed(viii)</b>	tert-Bu	tert-Bu
<b>ee(ix)</b>	$\text{---CH}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$
<b>ee(x)</b>	$\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$
<b>ee(xi)</b>	$\text{---(CH}_2\text{)}_3\text{---}$	$\text{---CH}_2\text{---}$

\* R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser ambos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito

ES 2 635 635 T3



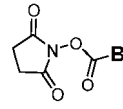
Ésteres  
carboxílicos 12



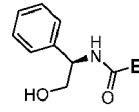
$\beta$ -Cetoésteres  
de fosfonato 13



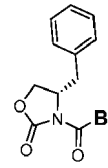
Ácidos  
carboxílicos 18



Ésteres  
de NHS 16



Amidas 17



(S)-3-(B-Carbonil)-  
4-benciloxazolidin-2-onas 19

Tabla F de Cadenas Inferiores

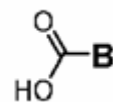
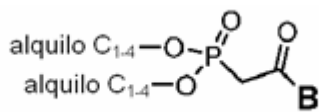
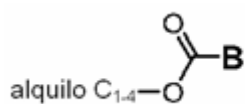
B	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	L <sup>3</sup> -R <sup>6</sup>
fa	H	H	
fb(i)	Me	H	
fc(i)	H	Me	
fd(i)	Me	Me	
fb(ii)	Et	H	
fc(ii)	H	Et	
fd(ii)	Et	Et	
fb(iii)	<i>n</i> -Pr	H	
fc(iii)	H	<i>n</i> -Pr	
fd(iii)	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	
fb(iv)	<i>i</i> -Pr	H	
fc(iv)	H	<i>i</i> -Pr	
fd(iv)	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	
fb(v)	<i>n</i> -Bu	H	
fc(v)	H	<i>n</i> -Bu	
fd(v)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	
fb(vi)	<i>i</i> -Bu	H	
fc(vi)	H	<i>i</i> -Bu	
fd(vi)	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	
fb(vii)	<i>sec</i> -Bu	H	
fc(vii)	H	<i>sec</i> -Bu	
fd(vii)	<i>sec</i> -Bu	<i>sec</i> -Bu	

<p>R<sup>4</sup> y/o R<sup>5</sup> = alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> *</p> <p>(i) Me</p> <p>(ii) Et</p> <p>(iii) <i>n</i>-Pr</p> <p>(iv) <i>i</i>-Pr</p> <p>(v) <i>n</i>-Bu</p> <p>(vi) <i>i</i>-Bu</p> <p>(vii) <i>sec</i>-Bu</p> <p>(viii) <i>terc</i>-Bu</p>	<p>R<sup>4</sup> R<sup>5</sup> =  = cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub></p> <p>(ix) ciclopropilo</p> <p>(x) ciclobutilo</p> <p>(xi) ciclopentilo</p>
---	---

<b>fc(vii)</b>	H	sec-Bu
<b>fd(vii)</b>	sec-Bu	sec-Bu
<b>fb(viii)</b>	tert-Bu	H
<b>fc(viii)</b>	H	tert-Bu
<b>fd(viii)</b>	tert-Bu	tert-Bu
<b>fe(ix)</b>	$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	
<b>fe(x)</b>	$\text{---(CH}_2\text{)}_2\text{---CH}_2\text{---}$	
<b>fe(xi)</b>	$\text{---(CH}_2\text{)}_3\text{---CH}_2\text{---}$	

\* R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden ser ambos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito

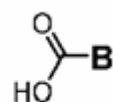
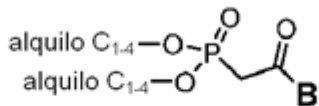
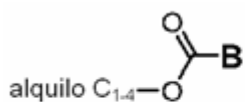
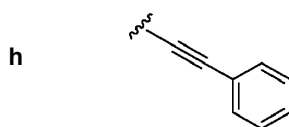
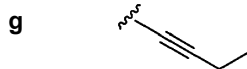


Ésteres  
carboxílicos **12**

β-Cetoésteres  
de fosfonato **13**

Ácidos  
carboxílicos **18**

Tabla G/H de Cadenas Inferiores  
**B**

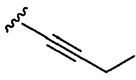
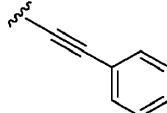


Ésteres  
carboxílicos **12**

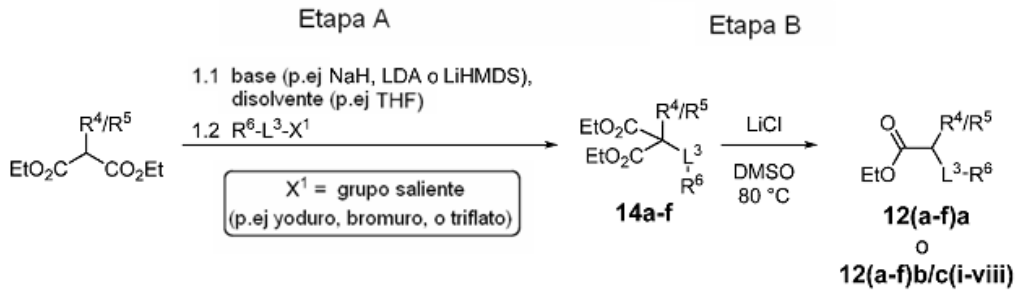
β-Cetoésteres  
de fosfonato **13**

Ácidos  
carboxílicos **18**

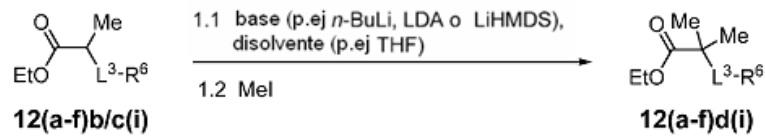
Tabla P/Q de Cadenas Inferiores

<b>B</b>	
<b>p</b>	
<b>q</b>	

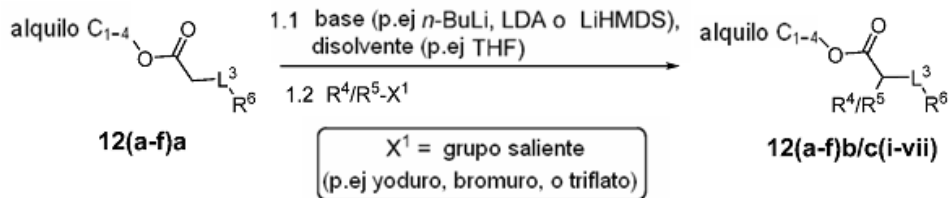
Esquema 7a



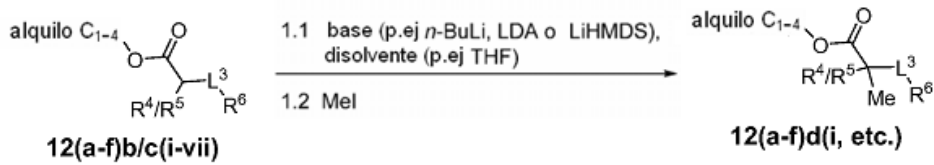
Esquema 7b



Esquema 7c

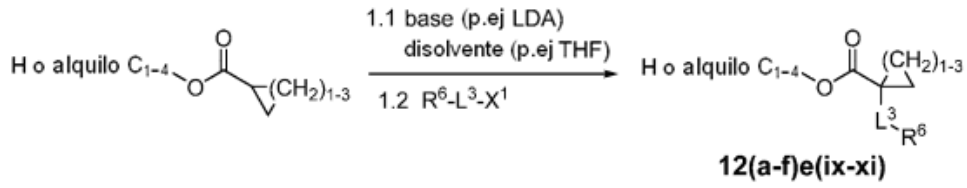


Esquema 7d

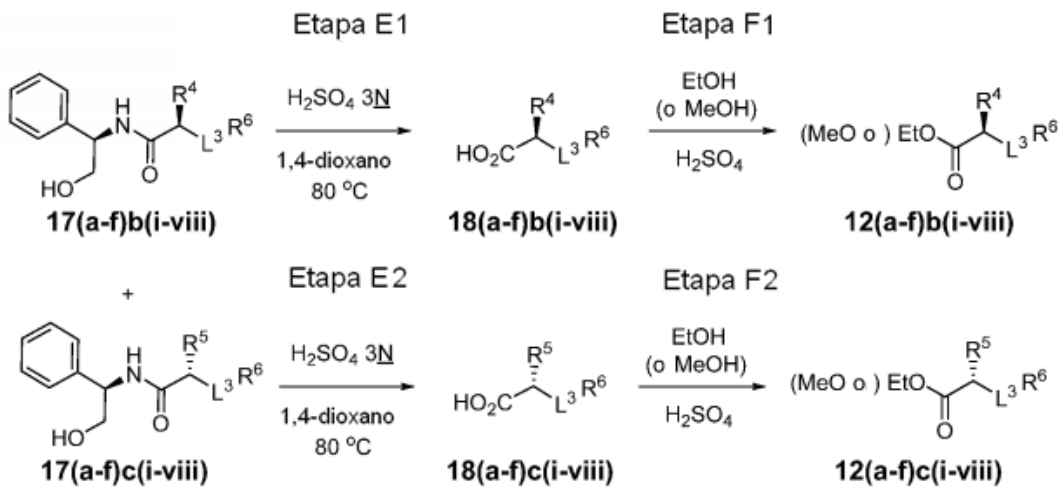
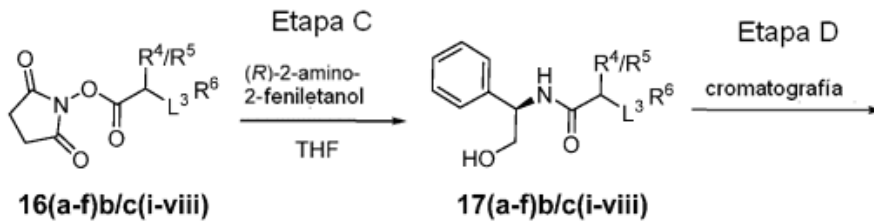
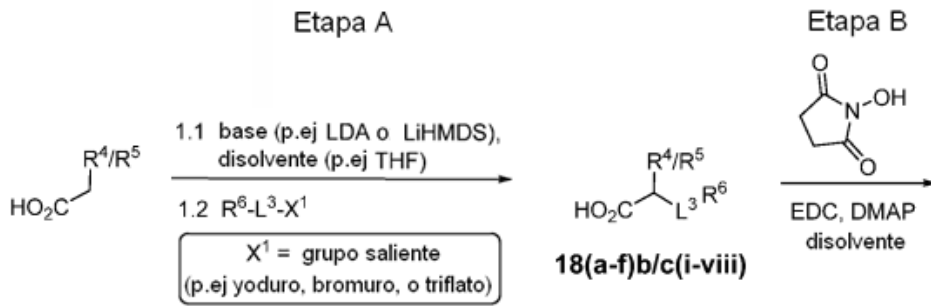




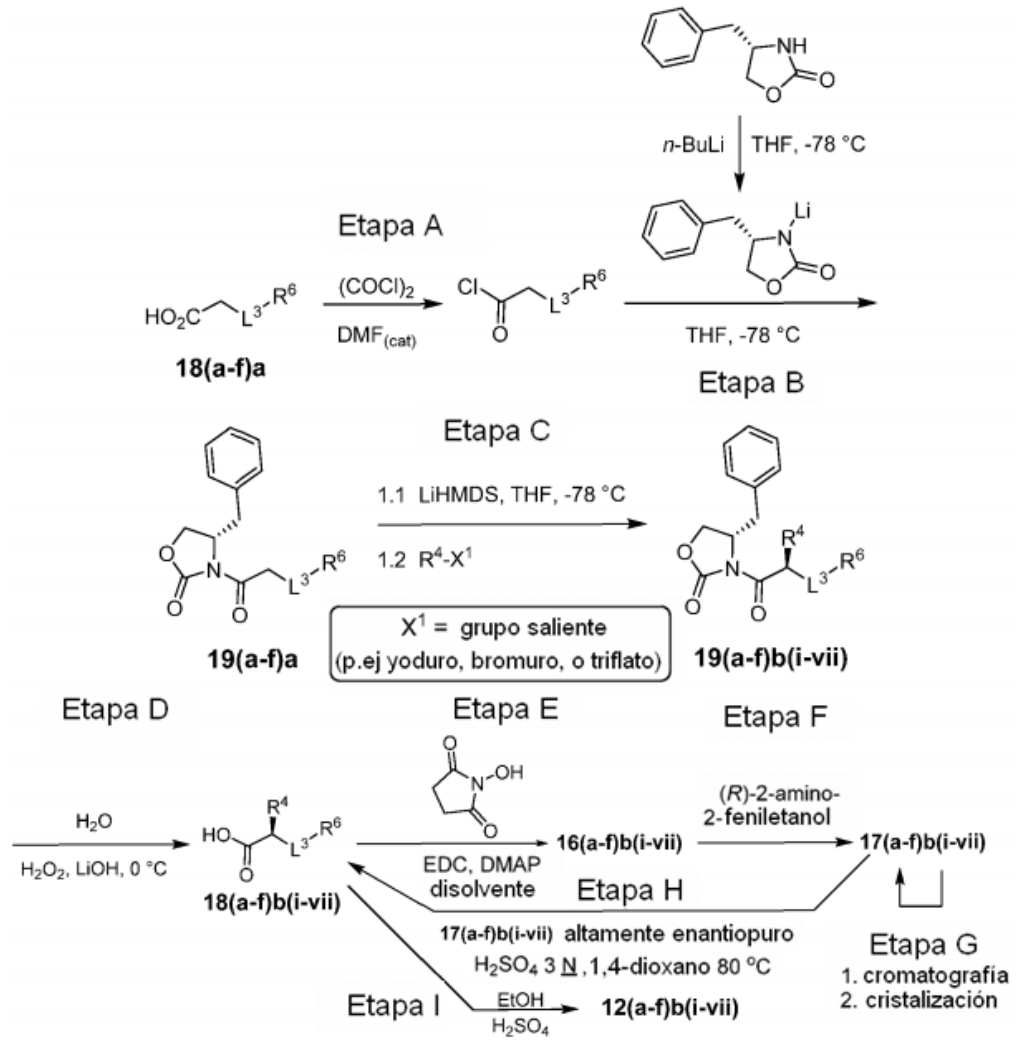
Esquema 7e



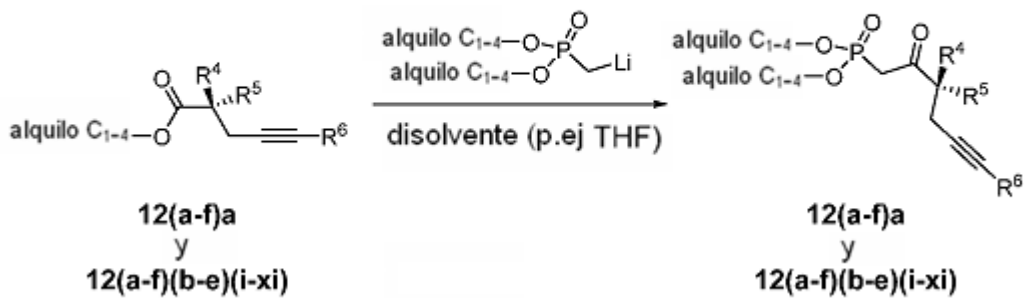
Esquema 7f



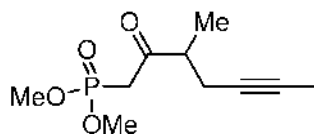
Esquema 7g



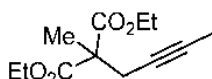
Esquema 8



5 (±)-(3-Metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13ab(i)/13ac(i))



Esquema 7a, Etapa A: Preparación de 2-(but-2-in-1-il)-2-metilmalonato de dietilo (14a)

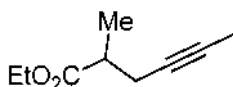


5

10 A una mezcla en agitación que consistía en 2-metilmalonato de dietilo (Sigma-Aldrich, 34,8 g, 200 mmol) en THF (50 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió bis-(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 200 ml, 200 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una mezcla que consistía en 1-bromobut-2-ino (GFS, 25 g, 190 mmol) en THF (50 ml), y la mezcla se agitó durante otra hora a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y a continuación se dejó que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla se trató con hidrogenosulfato sódico acuoso al 10 %, se diluyó con solución salina saturada (800 ml), y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x 250 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo (aceite de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:9 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (41,5 g, 97,6 %); TLC  $f_R$  0,52 (sistema de disolventes: acetato de etilo- hexano 1:9 v/v).

20

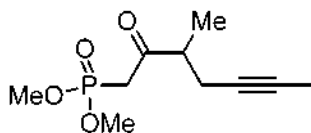
Esquema 7a, Etapa B: Preparación de ( $\pm$ )-2-metilhex-4-inoato de etilo (12ab(i)/12ac(i))



25

30 A una mezcla que consistía en 2-(but-2-in-1-il)-metilmalonato de dietilo (compuesto intermedio 14a, 41,5 g, 184 mmol) en DMSO (150 ml) se añadieron cloruro de litio (8,05 g, 190 mmol) y agua (6,2 ml), y la mezcla en agitación se calentó a  $160\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con solución salina saturada, y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo (aceite de color pardo oscuro) se filtró a través de una capa de gel de sílice, usando acetato de etilo-hexano (1:4 v/v) para lavar abundantemente la columna. El filtrado se concentró para dar el compuesto intermedio del título (22,3 g, 78,9 %) en forma de un aceite incoloro; TLC  $f_R$  0,37 (sistema de disolventes: acetato de etilo-hexano 1:4 v/v).

Esquema 8: Preparación de ( $\pm$ )-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13ab(i)/13ac(i))

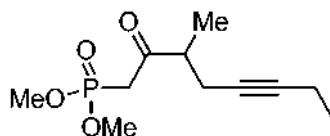


35

40 A una mezcla en agitación que consistía en metilfosfonato de dimetilo (21,7 g, 175 mmol) en THF (200 ml) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  se añadió n-butil litio (1,6 M en hexanos, 106,2 ml, 169,9 mmol) y la mezcla se dejó que continuara en agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una hora. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota ( $\pm$ )-2-metilhex-4-inoato de etilo (compuesto intermedio 15, 22,3 g, 145 mmol) y la mezcla resultante se agitó a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante tres horas. La mezcla de reacción se trató con hidrogenosulfato sódico al 10 % para conseguir pH 4, se diluyó con solución salina saturada (800 ml), y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto intermedio del título (24,12 g, 71,6 %) en forma de un aceite incoloro; TLC  $f_R$  0,31 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  233 (M + 1).

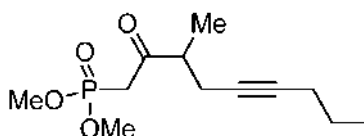
45

Preparación de (±)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13bb(i)/13bc(i))



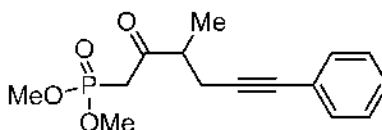
5 Se preparó (±)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la del compuesto intermedio 13ab(i)/13ac(i) como se ha descrito anteriormente y se ilustra en los Esquemas 7a y 8 excepto en que se usó 2-ino en lugar de 1-bromobut-2-ino en el Esquema 7a, Etapa A; MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 247,1 (M + 1).

10 Preparación de (±)-(3-metil-2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13cb(i)/13cc(i))



15 Se preparó (±)-(3-metil-2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la del compuesto intermedio 13ab(i)/13ac(i) como se ha descrito anteriormente y se ilustra en los Esquemas 7a y 8 excepto en que se usó 1-bromohex-2-ino (preparado a partir del alcohol correspondiente disponible en el mercado usando PBr<sub>3</sub>/piridina) en lugar de 1-bromobut-2-ino en el Esquema 7a, Etapa A; MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 261 (M + 1).

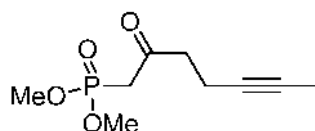
20 Preparación de (±)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13db(i)/13dc(i))



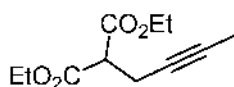
25 Se preparó (±)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma manera que la del compuesto intermedio 13ab(i)/13ac(i) como se ha descrito anteriormente y se ilustra en los Esquemas 7a y 8 excepto en que se usó (3-bromoprop-1-in-1-il)benceno (preparado a partir del alcohol correspondiente disponible en el mercado usando PBr<sub>3</sub>/piridina) en lugar de 1-bromobut-2-ino en el Esquema 7a, Etapa A para proporcionar 2,4 g de un aceite transparente; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,45 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 3,85-3,75 (m, 6H), 3,25 (d, 2H), 3,0-3,2 (m, 1H), 2,5-2,1 (m, 2H), 1,25 (d, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 295,1 (M + 1).

30

(2-Oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13aa)



35 Esquema 7a, Etapa A: Preparación de 2-(but-2-in-1-il)malonato de dietilo (14a)



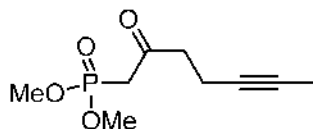
40 A una mezcla en agitación que consistía en malonato de dietilo (24,3 g, 141 mmol) en THF (140 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 2,8 g, 70 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 50 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 1-bromobut-2-ino (GFS, 6,2 g, 47 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se trató cuidadosamente con HCl 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano (5:95 a

45

15:85 v/v) para proporcionar el compuesto intermedio del título (11,5 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite transparente.

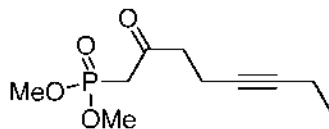
Esquema 7a, Etapa B, posteriormente, Esquema 8: Preparación de (2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13aa)

5



10 Se preparó (2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo en dos etapas a partir de 2-(but-2-in-1-il)malonato de dietilo (14a), indicado anteriormente, de la misma forma que la del compuesto intermedio 13ab(i)/13ac(i) como se ha descrito anteriormente y se ilustra en el Esquema 7a, Etapa B y Esquema 8, para proporcionar 2,5 g en forma de un aceite transparente; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (d, 6H, J = 11,5 Hz), 3,1 (d, 2H, J = 22,5 Hz), 2,80 (t, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,73 (t, 3H).

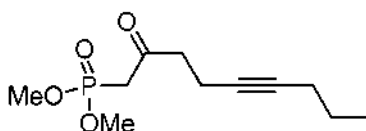
15 Preparación de (2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13ba)



20 Se preparó (2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la del compuesto intermedio 13aa como se ha descrito anteriormente y se ilustra en el Esquema 7a y 8, excepto en que se usó 1-bromopent-2-ino (GFS, 6,9 g, 47 mmol) en lugar de 1-bromobut-2-ino para proporcionar 2,5 g en forma de un aceite transparente; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (d, 6H, J = 11,1 Hz), 3,11 (d, 2H, J = 22,8 Hz), 2,81 (t, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

25

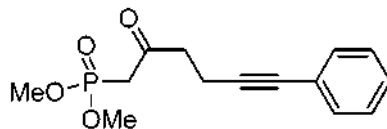
Preparación de (2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13ca)



30

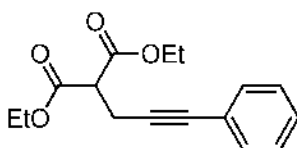
Se prepara (2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la del compuesto intermedio 13aa como se ha descrito anteriormente y se ilustra en el Esquema 7a y 8, excepto en que se usa 1-bromohex-2-ino en lugar de 1-bromobut-2-ino.

35 Preparación de (2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13da)



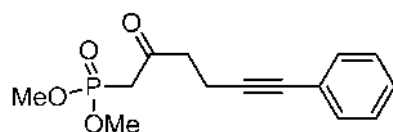
40

Esquema 7a, Etapa A: Preparación 2-(hex-2-in-1-il)malonato de dietilo (14d)



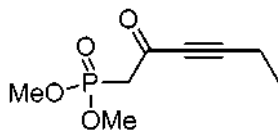
A una suspensión en agitación a 0 °C que consistía en hidruro sódico (1,22 g, 51,3 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota una solución de malonato de dietilo (12,3 g, 76,9 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción a 0 °C se añadió una solución de (4-bromobut-1-in-1-il)benzeno (5,0 g, 25,6 mmol, preparado a partir del alcohol correspondiente disponible en el mercado usando  $PBr_3$ /piridina) en THF (30 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro sódico (500 ml) y se extrajo con dietil éter (500 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (300 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio del título (10,6 g) que se usó como tal en la siguiente reacción; TLC  $f_R$  0,47 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 1:5 v/v).

Preparación de (2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13da)



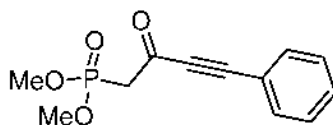
Se preparó (2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo se preparó en dos etapas a partir de 2-(hex-2-in-1-il)malonato de dietilo, indicado anteriormente, de la misma forma que la del compuesto intermedio 13ab(i)/13ac(i) como se ha descrito anteriormente y se ilustra en el Esquema 7a, Etapa B y Esquema 8 para proporcionar 2,12 g; TLC  $f_R$  0,20 (sistema de disolventes: acetato de etilo- heptano 4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  281 (M + 1).

Preparación de (2-oxohex-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13g)



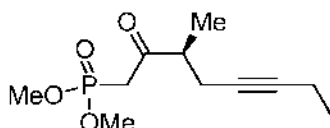
Se preparó (2-oxohex-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la del compuesto intermedio 13ab(i)/13ac(i) como se ha descrito anteriormente y se ilustra en el Esquema 8 excepto en que se usó pent-2-inoato de etilo en lugar de (±)-2-metilhex-4-inoato de etilo; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  205 (M + 1).

Preparación de (2-oxo-4-fenilbut-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13h)



Se preparó (2-oxo-4-fenilbut-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la del compuesto intermedio 13ab(i)/13ac(i) como se ha descrito anteriormente y se ilustra en el Esquema 8 excepto en que se usó 3-fenilpropiolato de etilo en lugar de (±)-2-metilhex-4-inoato de etilo; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  253 (M + 1).

Preparación de (S)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13bb(i))

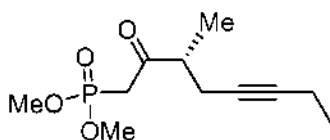


Se preparó (S)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13bb(i)) se preparó siguiendo la secuencia de etapas de reacción que se describe en el Esquema 7b y Esquema 8. El compuesto intermedio ácido 2-metilhept-4-inoico se preparó de acuerdo con un método que se describe en el documento de Patente WO 2011/003058 A1. Se preparó (S)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de acuerdo con el método que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29(3), 313-315, excepto en que se preparó 2,5-dioxopirrolidin-1-il 2-metilhept-4-inoato

(*N*-hidroxisuccinimida 2-metilhept-4-inoato) en forma de una especie de acilo activada (éster activado) en lugar de cloruro de 2-metilhept-4-inoilo cloruro para preparar la pareja diastereomérica (*S*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metilhept-4-inamida (17bb(i)) y (*R*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metilhept-4-inamida (17bc(i)) que se describe en términos generales en el Esquema 7f. Los diastereómeros se separaron por cromatografía sobre gel de sílice y 17bb(i) se manipuló posteriormente como se describe para proporcionar el compuesto intermedio del título en forma de un aceite transparente. La estereoquímica absoluta del compuesto intermedio del título se comprobó mediante la determinación de su rotación específica:  $[\alpha]_{\lambda}^{219} = \text{oc/cl}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{219} = +0,574/(0,025 \text{ g/1 ml})(0,5) = +45,92^{\circ}$  ( $c = 2,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); rotación específica informada en la bibliografía para (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dietilo de Liebigs *Annalen der Chemie*, 1989, 11, 1081-1083;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37,7^{\circ}$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); HPLC analítica quiral (fase estacionaria: Chiralcel OJ-H fase normal 250 x 4,6 mm; fase móvil: 85:15 hexano/1-propanol; caudal: 1 ml/min) tiempo de retención 6,4 min, 100 % de pureza; TLC  $f_R$  0,32 (sistema de disolventes: 4:1 v/v acetato de etilo-hexano); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,76-3,80 (m, 6H), 3,11-3,29 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,16-1,20 (m, 3H), 1,06-1,11 (m, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  247 (M + H)<sup>+</sup>.

Una segunda preparación del compuesto intermedio del título mediante el mismo proceso que se ha descrito anteriormente proporcionó el compuesto intermedio del título en el que la rotación específica ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) es  $+49^{\circ}$ .

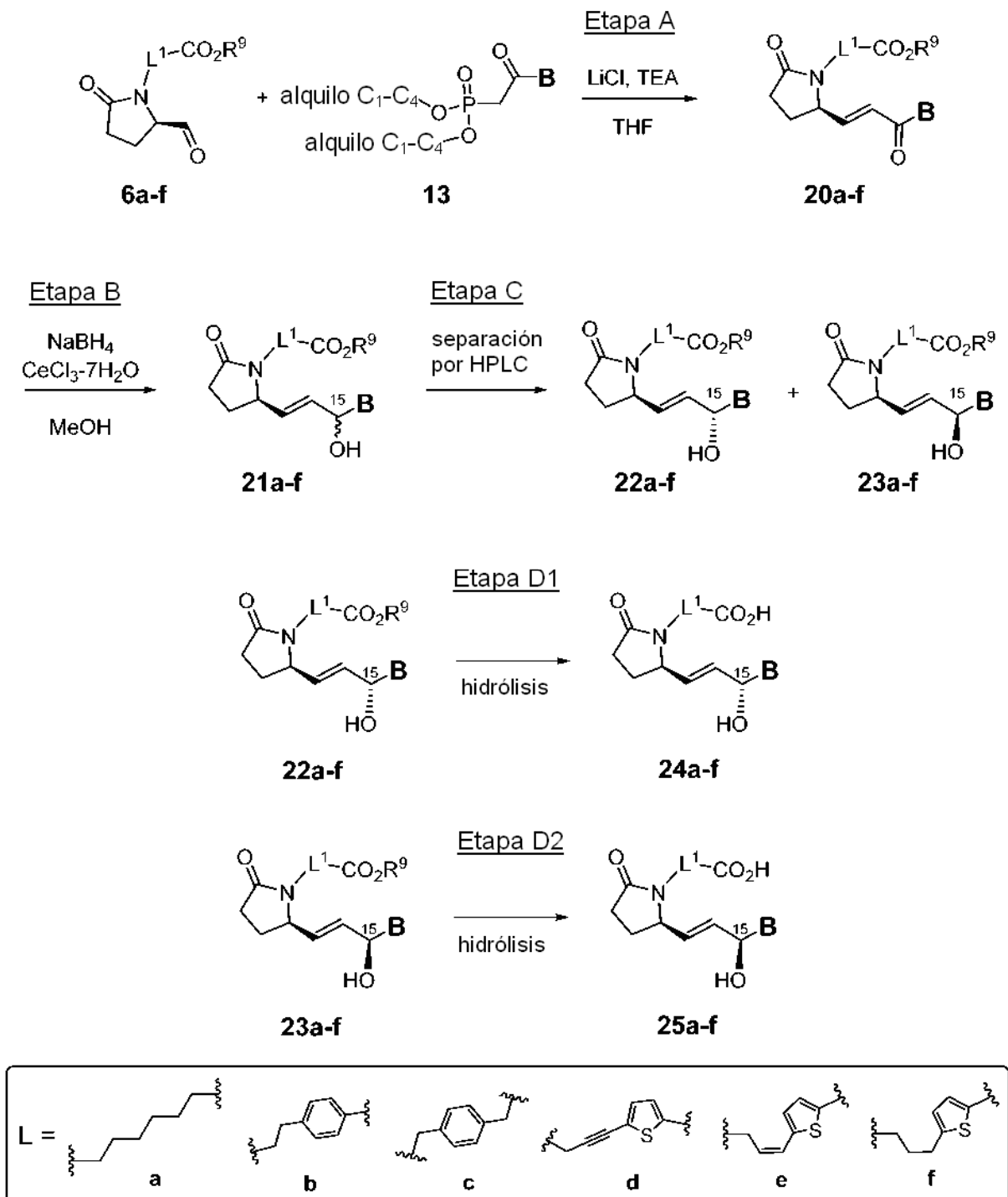
Preparación de (*R*)-(-)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13bc(i))



Se preparó (*R*)-(-)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13bc(i)) mediante el mismo método que se ha descrito anteriormente para la preparación de 13fbb(i), excepto en que se recogió el diastereómero (*R*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metilhept-4-inamida (17bc(i)) recogido a partir de cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el fosfonato intermedio del título;  $[\alpha]_{\lambda}^{\text{T}} = \text{a/cl}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{219} = -0,306/(0,01925 \text{ g/1,5 ml})(0,5) = -47,69^{\circ}$  ( $c = 1,28$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); TLC  $f_R$  0,347 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 85:15 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  247 (M + H)<sup>+</sup>.

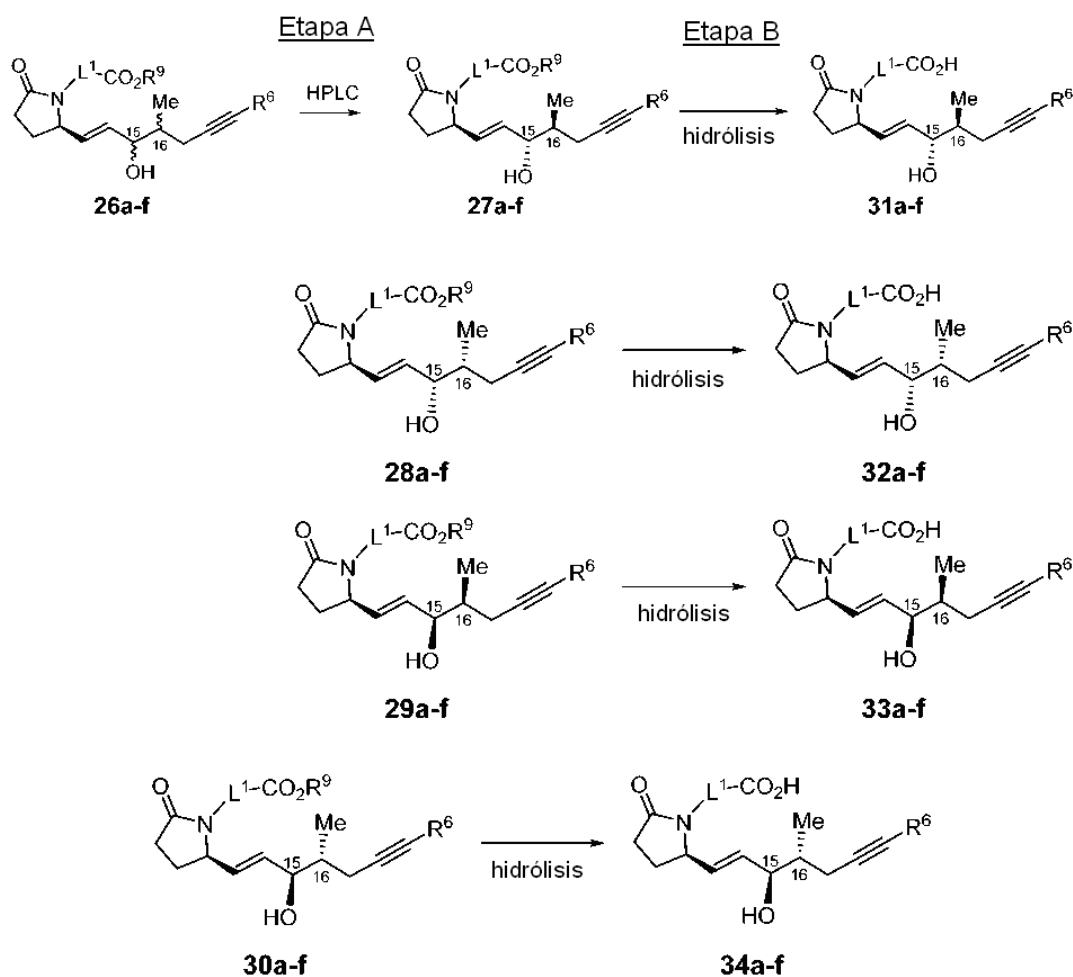
Se pueden preparar realizaciones a modo de ejemplo utilizando un procedimiento de tipo Horner-Emmons-Wadsworth, de acuerdo con la ruta que se describe posteriormente en los Esquemas 9 y 10 mediante el acoplamiento de una aldehído intermedio, tal como aquéllos para los que se han descrito y se han ilustrado sus preparaciones anteriormente (6a-f), con un  $\beta$ -cetoéster de fosfonato orgánico, tal como aquéllos que están disponibles en el mercado o para los que se han descrito y se han ilustrado sus preparaciones anteriormente (13), para proporcionar un compuesto intermedio de cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (20a-f). En algunas aplicaciones, la reacción de Horner-Emmons-Wadsworth comprende poner en contacto el aldehído con el  $\beta$ -ceto fosfonato en presencia de cloruro de litio, una base de trialkilamina, tal como trietilamina o diisopropiltilamina, y un disolvente adecuado tal como THF. La reducción del grupo C15-oxo en el correspondiente grupo C15-hidroxi se puede llevar a cabo con un agente reductor para proporcionar mezclas estereoisoméricas del correspondiente C15-alcohol 21a-f (Esquema 9, Etapa B). En algunas aplicaciones, el agente reductor comprende borohidruro sódico. En algunas aplicaciones, la reducción es una reducción estereoselectiva tal como una reducción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS). Estas mezclas se pueden separar en sus componentes C15-estereoisómero 22a-f y 23a-f por HPLC (Etapa C) para proporcionar los diastereómeros C15 $\alpha$ -hidroxi (22a-f) y C15 $\beta$ -hidroxi (23a-f). Los compuestos intermedios de éster 22a-f y 23a-f se pueden hidrolizar posteriormente a las realizaciones de ácido carboxílico 24a-f (Etapa D1) y 25a-f (Etapa D2), respectivamente. Los  $\beta$ -cetoésteres de fosfonato orgánico 13 que portan un centro quiral individual, tales como 13(a-f)b(i-viii), en los que R<sup>4</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>5</sup> es hidrógeno, o tales como 13(a-f)c(i-viii), en los que R<sup>4</sup> es un hidrógeno y R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cuando se acoplan con los aldehídos tales como 6a-f en el Esquema 9, Etapa A y se reducen posteriormente como en la Etapa B, forman una mezcla (26a-f) que comprende cuatro diastereómeros. La mezcla se puede separar en sus diastereómeros aislados 27-30a-f usando HPLC preparativa como se ilustra en el Esquema 10, Etapa A. Los correspondientes ácidos carboxílicos 31-34a-f se pueden preparar mediante hidrólisis acuosa básica de los ésteres usando una cantidad equimolar o en exceso (aproximadamente 1-10 equivalentes molares) de una base de hidróxido, tal como hidróxido de litio, hidróxido potásico, o hidróxido sódico, a aproximadamente 1-3 M en la base de hidróxido. La mezcla de reacción de hidrólisis acuosa básica puede comprender además al menos un disolvente que sea miscible con agua, tal como metanol, etanol, THF, 1,4-dioxano, o DMF. A continuación se describen los procedimientos detallados para preparar estos compuestos.

## Esquema 9





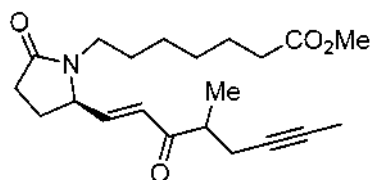
Esquema 10



Ejemplos

5 Ejemplos 1A - 1F

Esquema 9, Etapa A: Preparación de 7-((2R)-2-((4R/S,E)-4-metil-3-oxooct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo



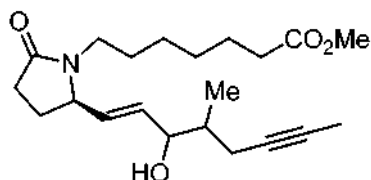
10

15

A una mezcla en agitación que consistía en (R)-7-(2-formil-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (6a, 0,500 g, 1,96 mmol) y (±)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13ab(i)/13ac(i)), 0,438 g, 1,89 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadieron cloruro de litio (280 mg, 6,61 mmol) y trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano (7:3 v/v) para

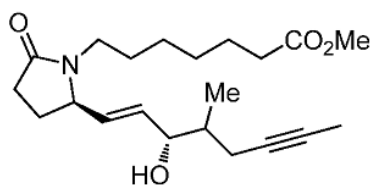
proporcionar el compuesto del título (360 mg, 51 %); TLC  $r_f$  0,44 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  362 (M + 1).

5 Esquema 9, Etapa B: Preparación de mezcla de cuatro diastereómeros de 7-((2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo

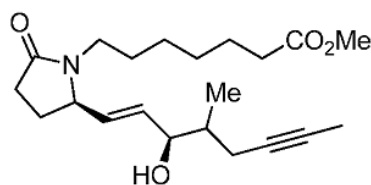


10 A una mezcla que consistía en 7-((2R)-2-((4R/S,E-4-metil-3-oxooct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (0,36 g, 1,0 mmol) en metanol (10 ml) a -40 °C se añadió heptahidrato de cloruro de cerio (III) (0,373 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agitó durante una hora. A la mezcla de reacción se añadió borohidruro sódico (0,076 g, 2,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante dos horas. Se añadió acetona y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -78 °C, después de cuyo periodo de tiempo la mezcla se elevó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 ml) y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptanos (7:3 v/v) para proporcionar el compuesto del título (450 mg) en forma de una mezcla de estereoisomérica de cuatro componentes diastereoméricos con respecto a las configuraciones de las posiciones C15-OH y C16-Me.

25 Esquema 9, Etapa C: Preparación de 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1A) y 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1B)



Ejemplo 1A



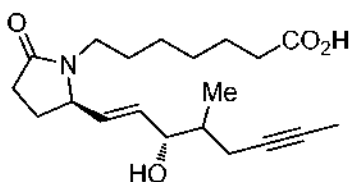
Ejemplo 1B

30 A partir de la mezcla de estereoisomérica que comprendía los cuatro diastereómeros de 7-((2R)-2-((3R/S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (450 mg, preparada anteriormente en la Etapa B de este Ejemplo) se separaron la pareja diastereomérica 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo a partir de la pareja diastereomérica 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo mediante HPLC preparativa. Las separaciones se llevaron a cabo en un instrumento Agilent Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 210 nm y usando una columna Chiralpak IA 250 mm x 20 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (90:10 v/v) a un caudal de 18 ml/min. Cada una de las dos mezclas diastereoméricas, Ejemplos 1A y 1B, se aislaron en forma de un aceite transparente.

40 Ejemplo 1A (89 mg); tiempo de retención por HPLC preparativa de 22-25 minutos; TLC  $r_f$  0,20 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  364 (M + 1).

45 Ejemplo 1B (191 mg); tiempo de retención por HPLC preparativa de 16-19 minutos; TLC  $r_f$  0,27 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  364 (M + 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1C)

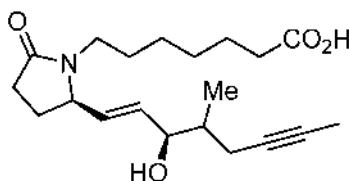


5

A una mezcla que consistía en 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (0,089 g, 0,24 mmol, preparada como en el Ejemplo 1A indicado anteriormente) en metanol (3 ml) se añadió hidróxido sódico 2 N (6 gotas). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución de hidrogenosulfato potásico al 5 %-solución salina saturada (1:1) para conseguir un pH ácido, y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-ácido acético (100:0,4 v/v) para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 75 %) en forma de un sólido casi incoloro; TLC  $f_R$  0,27 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano-ácido acético 80:20:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  348 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,7 (dd, 1H), 5,5 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 1H), 2,5-1,2 (m, 20H), 0,95 (dd, 3H).

Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1D)

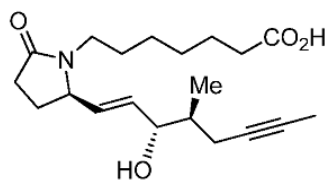
20



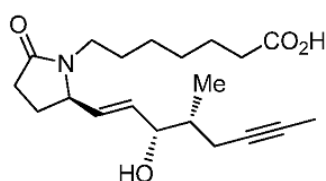
El compuesto del título se preparó a partir de 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (0,191 g, 0,525 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C. El compuesto del título se obtuvo (146 mg, 79,6 %) en forma de un aceite de color amarillo; TLC  $f_R$  0,31 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano-ácido acético 80:20:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  348 (M - 1).

Etapa E: Preparación de ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1E) y ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1F)

35



Ejemplo 1E



Ejemplo 1F

A partir de la mezcla de estereoisómeros que comprendía ácido 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1C, 35 mg) se separaron los estereoisómeros puros ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1E) y ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1F) mediante HPLC preparativa. Cada estereoisómero puro se aisló en forma de un sólido incoloro. La separación se llevó a cabo en un instrumento Gilson Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 205 nm y usando una columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm eluyendo con una fase móvil de heptano-etanol (92:8 v/v).

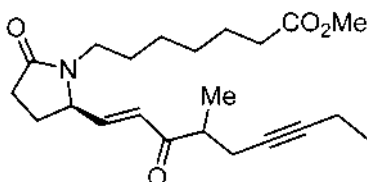
45

Ejemplo 1E (5 mg); sólido incoloro; tiempo de retención por HPLC de 52 minutos; TLC  $f_R$  0,31 (sistema de disolventes: 80:20:1 v/v acetato de etilo-heptano-ácido acético); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  348 (M - 1); punto de fusión 113-114 °C.

Ejemplo 1F (9 mg); sólido incoloro; tiempo de retención por HPLC de 49 minutos; TLC  $f_R$  0,31 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano-ácido acético 80:20:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  348 (M - 1); punto de fusión 100-101 °C.

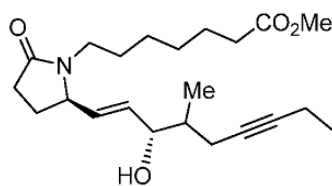
5 Ejemplos 2A - 2F

Esquema 9, Etapa A: Preparación de 7-((2R)-2-((4R/S,E)-4-metil-3-oxonon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo

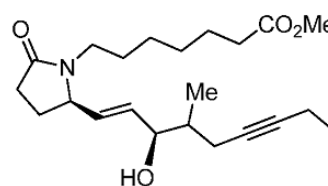


10 Se preparó 7-((2R)-2-((4R/S,E)-4-metil-3-oxonon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin 1-il)heptanoato de metilo (648 mg) mediante el método que se ha descrito anteriormente en la sección de Ejemplos 1A - 1F, Etapa A excepto en que se usó (±)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13bb(i)/13bc(i)) en lugar de (3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo; TLC  $f_R$  0,33 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 4:1 v/v).

15 Esquema 9, Etapas B y C: Preparación de 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2A) y 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2B)



25 Ejemplo 2A



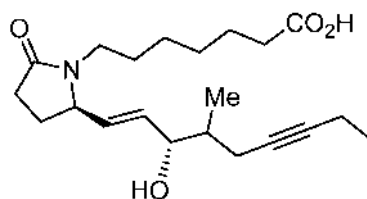
Ejemplo 2B

30 Una mezcla 7-((2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (570 mg), que consistía en los cuatro diastereómeros, se preparó mediante el método que se describe en los Ejemplos 1A - 1F, Etapas B y C. Ambas parejas diastereoméricas 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2A) y 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2B) se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa. La separación se llevó a cabo en un instrumento Gilson Prep equipado con un detector ultravioleta a 210 nm y usando una columna Luna Silica 250 x 42,5 mm eluyendo con una fase móvil de heptano - n-propanol 9:1 v/v.

35 Ejemplo 2A (70 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de de 7 min; TLC  $f_R$  0,35 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  378 (M + 1).

40 Ejemplo 2B (240 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de de 6 min; TLC  $f_R$  0,44 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  378 (M + 1).

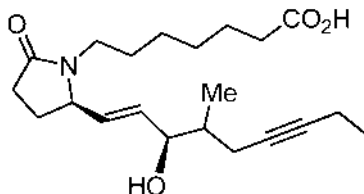
Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2C)



45 Se preparó ácido 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2C) a partir de 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo

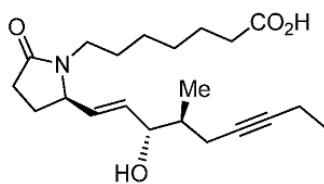
(Ejemplo 2A) mediante el método que se describe en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C, para obtener el compuesto del título (58 mg, 91 %) en forma de un sólido casi incoloro; punto de fusión 123-124 °C; MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 362 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 5,76 (dd, 1H), 5,64 (dd, 1H), 4,25 (t, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,5-1,15 (m, 19H), 1,15 (t, 3H), 0,9 (dd, 3H).

Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2D)

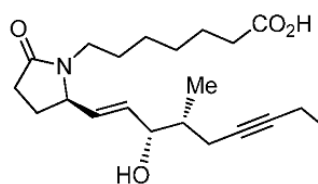


Se preparó ácido 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2D) a partir de 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2B) mediante el método que se describe en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C, para obtener el compuesto del título (223 mg) en forma de un sólido casi incoloro; MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 362 (M - 1); punto de fusión 56-57 °C.

Etapa E: Preparación de ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2E) y ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2F)



Ejemplo 2E



Ejemplo 2F

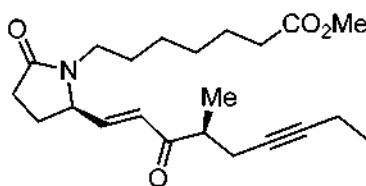
A partir de la mezcla de estereoisómeros que comprendía ácido 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2C, 143 mg) se separaron los estereoisómeros puros ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2E) y ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2F) mediante HPLC preparativa. Cada estereoisómeros pudo se aisló en forma de un sólido incoloro. La separación se llevó a cabo en un instrumento Agilent 1200 Prep equipado con un detector ultravioleta a 210 nm y usando una columna Luna Silica 21,2 x 250 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (95:5 v/v).

Ejemplo 2E (24 mg); sólido de color blanco; tiempo de retención por HPLC preparativa de 67 minutos; MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 362 (M - 1); punto de fusión 138-139 °C.

Ejemplo 2F (30 mg); sólido de color blanco; tiempo de retención por HPLC preparativa de 62 minutos; MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 362 (M - 1); punto de fusión 112-113 °C.

Ejemplo 2E, ruta alternativa

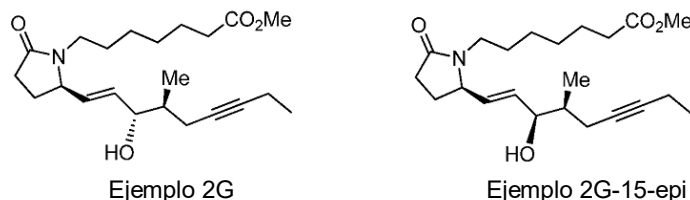
Etapa A: Preparación de 7-((2R)-2-((S,E)-4-metil-3-oxonon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo



Se preparó 7-((2R)-2-((S,E)-4-metil-3-oxonon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo mediante el método que se describe para los Ejemplos 1A - 1F, Etapa A, excepto en que se usó (S)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-

il)fosfonato de dimetilo (13bb(i); preparado anteriormente) en lugar de ( $\pm$ )-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (13bb(i)/13bc(i)); TLC  $f_R$  0,33 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 4:1 v/v).

- 5 Etapas By C: Preparación de mezcla diastereomérica de 7-((2R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2G) y 7-((2R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2G-15-epi)



- 10 Ejemplo 2G Ejemplo 2G-15-epi
- 15 A una solución a temperatura ambiente que consistía en 7-((2R)-2-((S,E)-4-metil-3-oxonon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (695 mg, 1,85 mmol) se trató con (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1,85 ml, 1,85 mmol, solución 1 M en tolueno). La mezcla de reacción se enfrió a -40 °C y a la mezcla se le añadió catecolborano (6,1 ml, 6,1 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora seguido de la adición de 1 ml de HCl 1 N y agitación durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió metanol y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano 80:20 para proporcionar (280 mg) la mezcla diastereomérica de alcoholes; TLC  $f_R$  0,17 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 4:1 v/v).

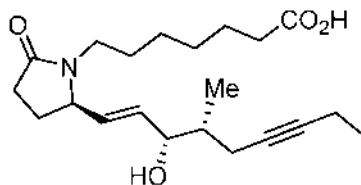
- 25 A partir de la mezcla diastereomérica de 7-((2R)-2-((4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (aproximadamente una proporción de 95:5 del Ejemplo 2G con respecto al Ejemplo 2G-15-epi) se separaron los estereoisómeros puros 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2G) y 7-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2G-15-epi) mediante HPLC preparativa. La separación se llevó a cabo en un instrumento Agilent 1200 Prep equipado con un detector ultravioleta a 210 nm y usando una columna CN 5 $\mu$  250 x 21,2 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (92:8 v/v).

- 30 Ejemplo 2G (57 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC preparativa de 19 minutos; TLC  $f_R$  0,35 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  378 (M + 1).

- 35 Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2E)

- 40 Se preparó ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2E) a partir de 7-((2R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2G) mediante el método que se describe en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C, para obtener el compuesto del título. MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  362 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (MeOD-d<sub>4</sub>)  $\delta$  5,76 (dd, 1H), 5,55 (dd, 1H), 4,17-4,23 (m, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 2,95 (ddd, 1H), 2,21-2,41 (m, 6H), 2,08-2,18 (m, 3H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,43-1,64 (m, 4H), 1,25-1,4 (m, 5H), 1,1 (t, 3H), 0,96 (d, 3H).

Ejemplo 2F, ruta alternativa

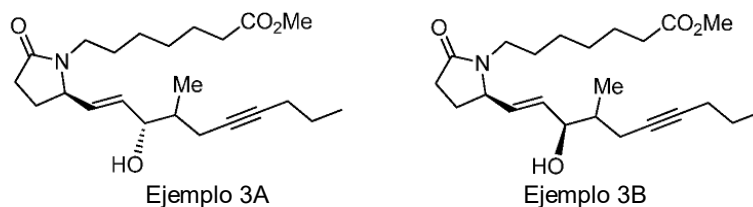


- 45 Se prepara ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2F) de acuerdo con la ruta alternativa para el Ejemplo 2E presentada de forma inmediatamente anterior, excepto en que se usa 13bc(i) en lugar de 13bb(i).

- 55 Los siguientes Ejemplos se prepararon mediante el método que se describe en el Ejemplo 1A - 1F, Etapas A a D1/2 (Esquema 9), usando el aldehído apropiado (6a-f) y el  $\beta$ -cetoéster de fosfonato apropiado (13) como se ha descrito anteriormente seguido de reducción selectiva de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. Los isómeros se aislaron mediante el uso de HPLC y los ésteres se hidrolizaron usando una base acuosa tal como hidróxido de litio, potasio o sodio.

Ejemplos 3A - 3D

Esquema 9, Etapas A, B y C: Preparación de 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 3A) y 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 3B)



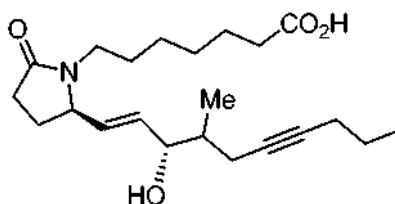
Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 3A y Ejemplo 3B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Gilson Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna 5 $\mu$  Silica 250 x 21,2 mm; fase móvil de heptano-etanol (9:1 v/v) con un caudal de 21 ml/min.

Ejemplo 3A (80 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 19 min; TLC  $f_R$  0,69 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  392 (M + 1).

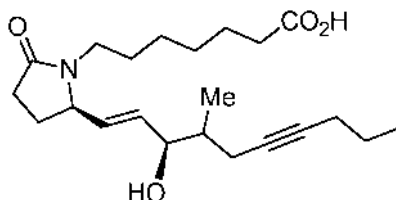
Ejemplo 3B (180 mg); sólido incoloro; tiempo de retención por HPLC de 14,5 min; TLC  $f_R$  0,74 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  392 (M + 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 3C)



71 mg (92 %) en forma de un sólido de color blanco; punto de fusión 104-105 °C; TLC  $f_R$  0,22 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano-ácido acético 85:15:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  376,2 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,76 (dd, 2H), 4,26 (t, 1H), 4,1-4,15 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 1H), 2,9-2,98 (m, 1H), 2,1-2,5 (m, 9H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,25-1,66 (m, 10H), 0,92-1,1 (m, 6H).

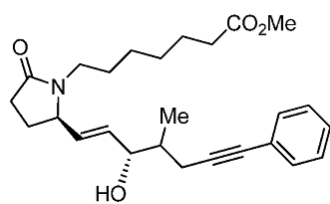
Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 3D)



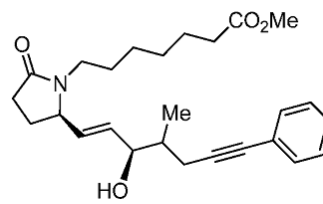
87 mg (91 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,28 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano-ácido acético 85:15:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  376 (M - 1).

Ejemplos 4A - 4D

Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 4A) y 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 4B)



Ejemplo 4A



Ejemplo 4B

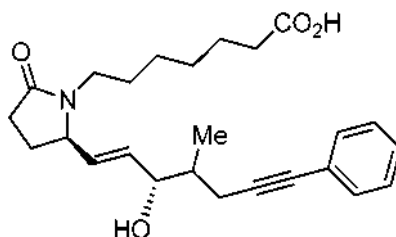
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 4A y Ejemplo 4B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Prep 1100; detector ultravioleta a 233 nm; columna Chiralpak IA 250 x 20 mm; fase móvil de heptano-etanol (88:12 v/v) con un caudal de 18 ml/min.

10 Ejemplo 4A (100 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 28 min; TLC  $f_R$  0,30 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 9:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  426 (M + 1).

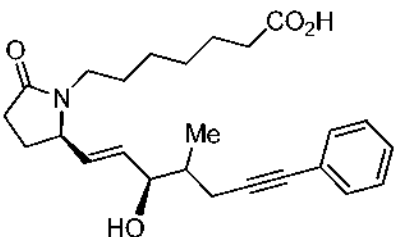
15 Ejemplo 4B (195 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 20 min; TLC  $f_R$  0,36 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 9:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  426 (M + 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 4C)



20 95 mg (100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; TLC  $f_R$  0,28 (sistema de disolventes: acetona-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  412 (M + 1).

25 Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 7-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 4D)



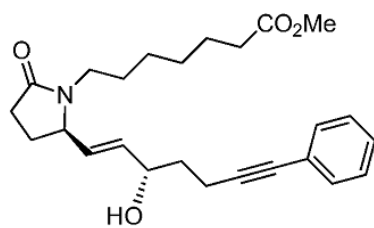
30 175 mg (93 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; TLC  $f_R$  0,32 (sistema de disolventes: acetona-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  412 (M + 1).

35 Ejemplos 5A - 5D

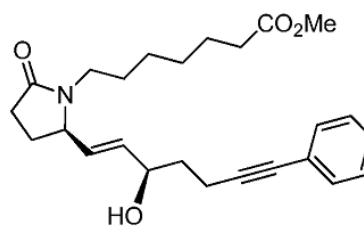
Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 7-((2R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 5A) y 7-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 5B)

40





Ejemplo 5A



Ejemplo 5B

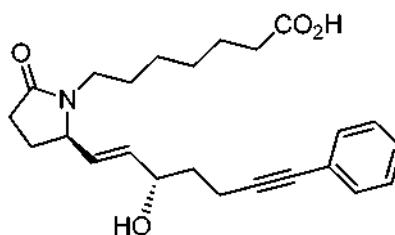
5 Los diastereómeros individuales del Ejemplo 5A y Ejemplo 5B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Gilson Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna 5 $\mu$  Silica 250 x 21,2 mm; fase móvil de heptanos-etanol (90:10 v/v) con un caudal de 21,2 ml/min.

10 Ejemplo 5A (47 mg): aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 27 min; TLC  $f_R$  0,36 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 8:2 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  412 (M + 1).

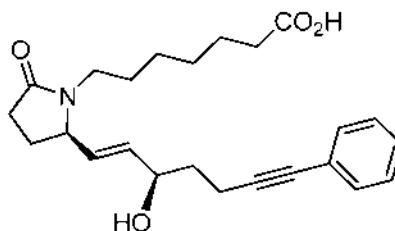
15 Ejemplo 5B (67 mg): aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 21 min; TLC  $f_R$  0,41 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 8:2 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  412 (M + 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 5C)



20 37 mg (100 %); aceite transparente; TLC  $f_R$  0,25 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano-ácido acético 80:20:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  397 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,26-7,36 (m, 5H), 5,81 (dd, 1H), 5,6 (dd, 1H), 4,3 (c, 1H), 4,07-4,22 (m, 2H), 3,4-3,49 (m, 1H), 2,97 (ddd, 1H), 2,34-2,53 (m, 4H), 2,21-2,33 (m, 3H), 1,73-1,84 (m, 3H), 1,5-1,62 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 5H).

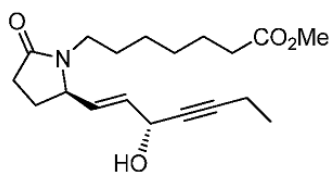
Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 7-((R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 5D)



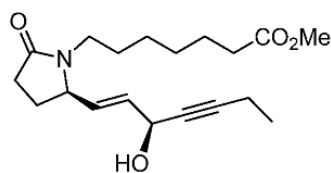
35 55 mg (100 %); aceite transparente; TLC  $f_R$  0,33 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano-ácido acético 80:20:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  397 (M - 1).

Ejemplos 6A - 6D

40 Etapas A y B: Preparación de 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxihept-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 6A) y 7-((R)-2-((S,E)-3-hidroxihept-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 6B)



Ejemplo 6A



Ejemplo 6B

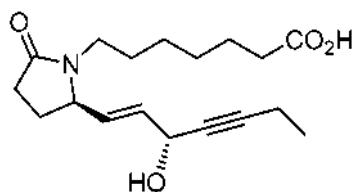
5 A partir de la mezcla diastereomérica (404 mg), los diastereómeros individuales Ejemplo 6A y Ejemplo 6B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent 1100 Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna 5 $\mu$  Silica 250 x 21,2 mm; fase móvil de heptanos-etanol (92:8 v/v) con un caudal de 21,2 ml/min.

10 Ejemplo 6A (40 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 26 min; TLC  $f_R$  0,34 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano 4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  336 (M + 1);

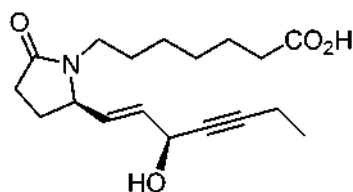
15 Ejemplo 6B (90 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 24 min; TLC  $f_R$  0,39 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano 4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  336 (M + 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxihept-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 6C)



20 27 mg (70 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,22 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano-ácido acético 85:15:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  322 (M + 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,8 (dd, 2H), 4,90 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 1,2-2,58 (m, 18H), 1,08 (t, 3H).

Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 7-((R)-2-((S,E)-3-hidroxihept-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 6D)

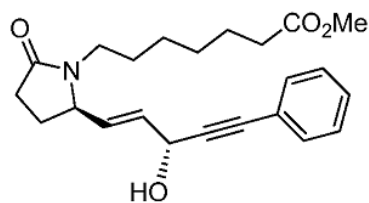


30 40 mg (46 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,25 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano-ácido acético 85:15:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  322 (M + 1).

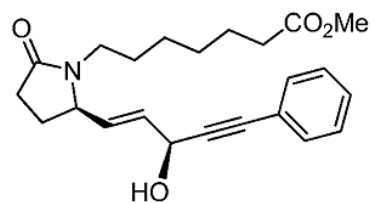
Ejemplos 7A - 7D

Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 7A) y 7-((R)-2-((S,E)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 7B)

40



Ejemplo 7A



Ejemplo 7B

- 5 Los diastereómeros individuales Ejemplo 7A y Ejemplo 7B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

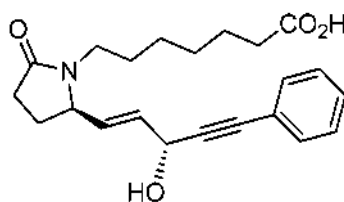
Instrumento Agilent 1100 Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna Silica 250 x 21,2 mm; fase móvil de heptanos-etanol (92:8 v/v) con un caudal de 21,2 ml/min.

10

Ejemplo 7A (40 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 20,9 min;

Ejemplo 7B (90 mg); aceite de color amarillo; tiempo de retención por HPLC de 19,4 min.

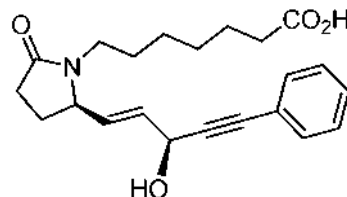
- 15 Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 7-((R)-2-((R,E)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 7C)



20

27 mg (71 %) en forma de un sólido de color amarillo; MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 368 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,5-7,2 (m, 5H), 5,9 (dd, 1H), 5,8 (dd, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,6-3,4 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,45-1,2 (m, 14H).

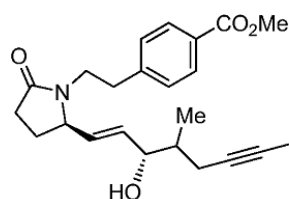
- 25 Etapa D2: Preparación de ácido 7-((R)-2-((S,E)-3-hidroxi-5-fenilpent-1-en-4-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 7D)



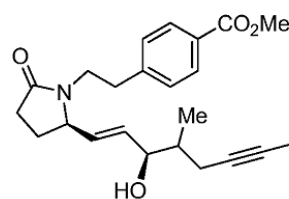
- 30 40 mg (47 %) en forma de un aceite de color amarillo; TLC *f<sub>R</sub>* 0,22 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano-ácido acético 90:10:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 368 (M - 1).

Ejemplos 8A - 8D

- 35 Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 4-(2-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 8A) y 4-(2-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 8B)



Ejemplo 8A



Ejemplo 8B

40

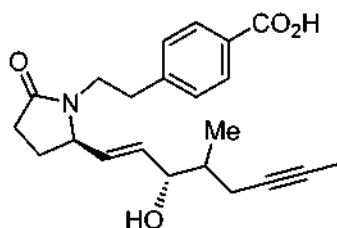
Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 8A y Ejemplo 8B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

5 Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Chiralpak IA 250 mm x 10 mm; fase móvil de heptanos-etanol (9:1 v/v) con un caudal de 5 ml/min.

Ejemplo 8A (30 mg de un aceite transparente); tiempo de retención por HPLC preparativa de 19,3-21,1 minutos; TLC  $f_R$  0,69 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  406 (M + 23);

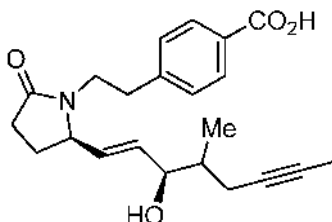
10 Ejemplo 8B (40 mg de un sólido incoloro); tiempo de retención por HPLC preparativa de 14,9-16,1 minutos; TLC  $f_R$  0,72 (sistema de disolventes: acetato de etilo); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  406 (M + 23).

15 Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 4-(2-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 8C)



20 16,5 mg (59 %) en forma de un sólido incoloro; TLC  $f_R$  0,28 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano-ácido acético 90:10:1 v/v); punto de fusión 183-185 °C; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  368 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,0 (d, 2H), 7,2 (d, 2H), 5,6 (dd, 2H), 5,4 (dd, 2H) 4,2 (t, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,2-3,1 (m, 1H), 2,4-1,2 (m, 12H), 0,9 (dd, 3H).

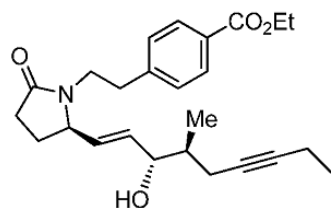
25 Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 4-(2-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 8D)



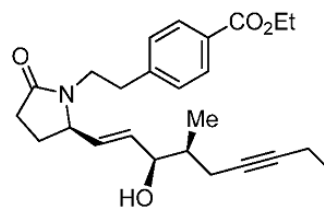
30 10 mg (26 %) en forma de un sólido de color blanquecino; TLC  $f_R$  0,29 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano-ácido acético 90:10:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  368 (M - 1).

Ejemplos 9A - 9D

35 Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 4-(2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de etilo (Ejemplo 9A) y 4-(2-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de etilo (Ejemplo 9B)



Ejemplo 9A



Ejemplo 9B

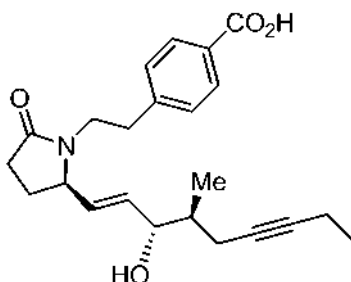
40 Una mezcla de etilo 4-(2-((2R)-2-((4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de etilo (217 mg), que consistía en los dos diastereómeros, se preparó mediante el método que se describe en el Ejemplo

2E, Etapas A, y B (Esquema 9) utilizando el aldehído (6b) y el β-cetoéster de fosfonato (13bb(i)) apropiados. Ambos diastereómeros C15-hidroxi 4-(2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de etilo (Ejemplo 9A) y 4-(2-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de etilo (Ejemplo 9B) se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa. La separación se llevó a cabo en un instrumento Agilent SemiPrep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna Silica 250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol-ácido acético (93:7:0,1 v/v) con un caudal de 5 ml/min.

Ejemplo 9A; aceite transparente, tiempo de retención por HPLC de 26 minutos; TLC  $f_R$  0,39 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 3:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  434 (M + 23(Na<sup>+</sup>));

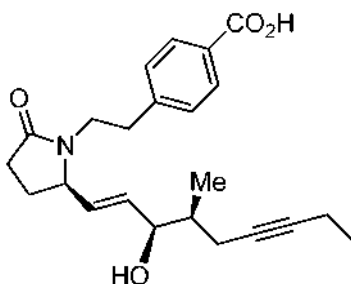
Ejemplo 9B; aceite transparente, tiempo de retención por HPLC de 18 minutos; TLC  $f_R$  0,45 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 3:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  434 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

Esquema 9, Etapa D1: 4-(2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico ácido (Ejemplo 9C)



42 mg (100 %) en forma de un sólido incoloro; TLC  $f_R$  0,31 (sistema de disolventes acetato de etilo-ácido acético 100:1 v/v); punto de fusión 173-174 °C; MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  382 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,94-7,96 (d, 2H), 7,32-7,34 (d, 2H), 5,66-5,71 (dd, 1H), 5,46-5,52 (dd, 1H) 3,98-4,09 (m, 2H), 3,71-3,8 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 1H), 2,8-2,98 (m, 2H), 2,3-2,39 (m, 2H), 2,09-2,29 (m, 6H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,09 (t, 3H), 0,91-1,03 (m, 3H).

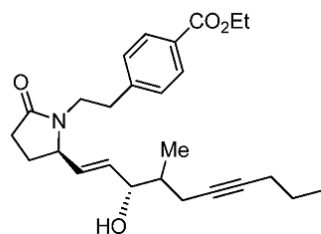
Esquema 9, Etapa D2: ácido 4-(2-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 9D)



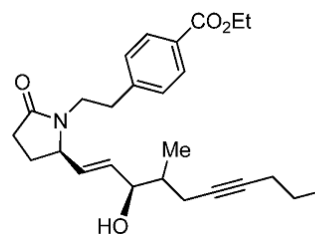
111 mg (100 %) en forma de un sólido incoloro; TLC  $f_R$  0,42 (sistema de disolventes acetato de etilo-ácido acético 100:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  382 (M - 1).

Ejemplos 10A - 10D

Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 4-(2-((R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de etilo (Ejemplo 10A) y 4-(2-((R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de etilo (Ejemplo 10B)



Ejemplo 10A



Ejemplo 10B

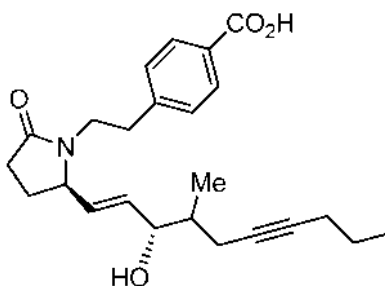
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 10A y Ejemplo 10B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Gilson Semi-Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna Silica 250 mm x 21,2 mm; fase móvil de heptano-etanol (94:6 v/v) con un caudal de 21,2 ml/min.

10 Ejemplo 10A (161 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 24 minutos; TLC  $f_R$  0,36 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 3:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  448 (M + 23(Na<sup>+</sup>));

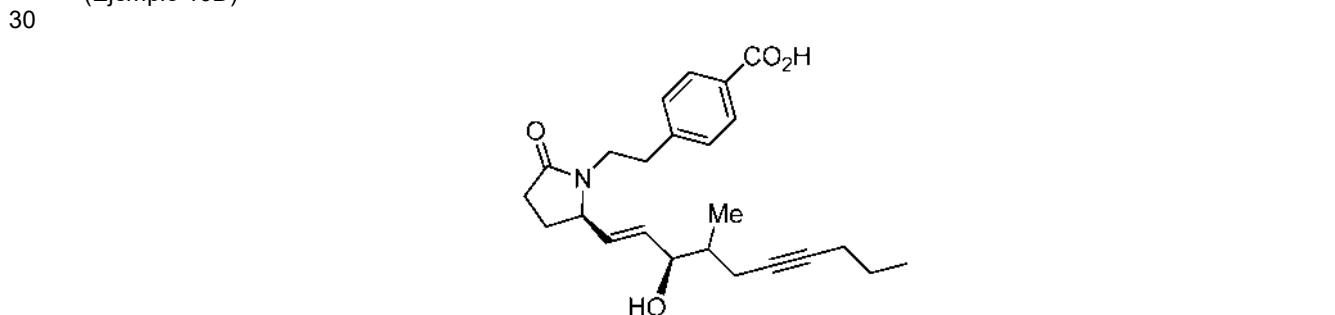
15 Ejemplo 10B (97 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 39 minutos; TLC  $f_R$  0,43 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 3:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  448 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

Esquema 9. Etapa D1: ácido 4-(2-((2R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 10C)



20 61 mg (96 %) en forma de un sólido incoloro; TLC  $f_R$  0,47 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano-ácido acético 80:20:1 v/v); punto de fusión 109-111 °C; MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  396 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,94-7,96 (d, 2H), 7,32-7,34 (dd, 2H), 5,66-5,73 (m, 1H), 5,45-5,54 (m, 1H), 4,4-4,09 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,14-3,29 (m, 1H), 2,8-2,98 (m, 2H), 2,09-2,38 (m, 7H), 1,66-1,79 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 0,93-1,04 (m, 6H).

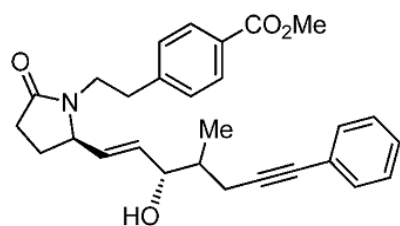
25 Esquema 9. Etapa D2: ácido 4-(2-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 10D)



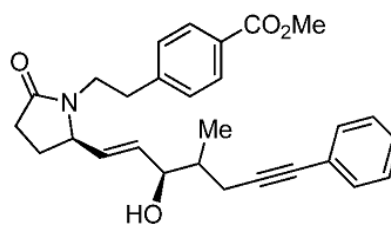
30 113 mg (75 %) en forma de un sólido incoloro; TLC  $f_R$  0,51 (sistema de disolventes acetato de etilo-heptano-ácido acético 80:20:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  396 (M - 1).

Ejemplos 11A - 11D

40 Esquema 9. Etapa A, B, y C: Preparación de 4-(2-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 11A) y 4-(2-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 11B)



Ejemplo 11A



Ejemplo 11B

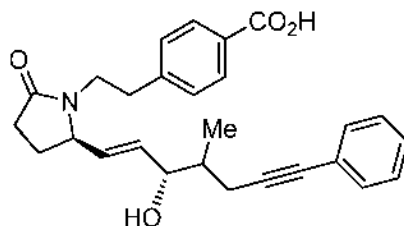
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 11A y Ejemplo 11B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Gilson Semi-Prep; detector ultravioleta a 240 nm; columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (9:1 v/v) con un caudal de 5 ml/min.

10 Ejemplo 11A (64 mg); tiempo de retención por HPLC de 18 minutos; TLC  $f_R$  0,15 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  446 (M + 1);

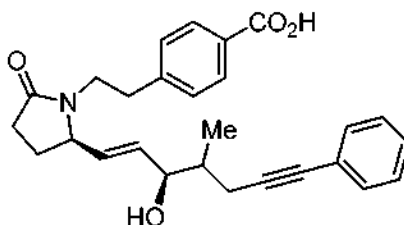
15 Ejemplo 11B (90 mg); tiempo de retención por HPLC de 15,5 minutos; TLC  $f_R$  0,18 (sistema de disolventes: acetato de etilo-heptano 4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  446 (M + 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 4-(2-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 11C)



20 60 mg (100 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,31 (sistema de disolventes acetona-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  430 (M - 1); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,0 (d, 2H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 5H), 5,6 (dd, 2H), 4,3 (t, 1H), 4,15-4,2 (m, 2H), 3,2-3,1 (m, 2H) 2,6-1,3 (m, 9H) 1,1 (dd, 3H); RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  175,18, 170,16, 145,05, 134,89, 134,70, 130,84, 130,35, 128,88, 128,26, 127,82, 123,44, 87,91, 87,80, 82,43, 74,94, 74,15, 60,92, 50,81, 41,82, 38,29, 33,83, 29,96, 25,88, 23,27, 22,64, 15,81, 14,30.

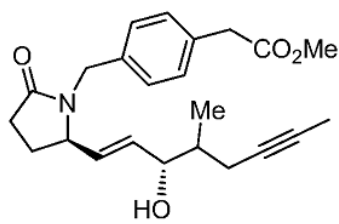
30 Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 4-(2-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 11D)



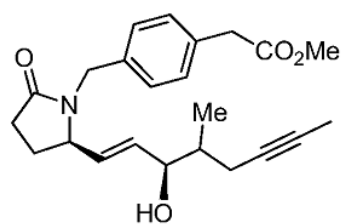
35 45 mg (51 %) en forma de un aceite transparente; TLC  $f_R$  0,36 (sistema de disolventes: acetona-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  430 (M - 1).

Ejemplos 12A - 12D

40 Esquema 9, Etapa A, B, y C: Preparación de 2-(4-(((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (Ejemplo 12A) y 2-(4-(((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-hept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acetato de metilo (Ejemplo 12B)



Ejemplo 12A



Ejemplo 12B

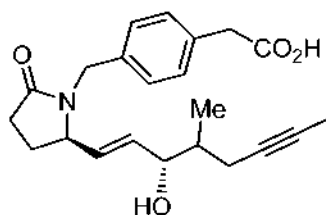
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 12A y Ejemplo 12B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Chiralpak IA 250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (9:1 v/v).

10 Ejemplo 12A (11,2 mg); tiempo de retención por HPLC preparativa de 18,1-19,5 minutos; TLC  $f_R$  0,5 (sistema de disolventes metanol-diclorometano-ácido acético 5:95:1 v/v);

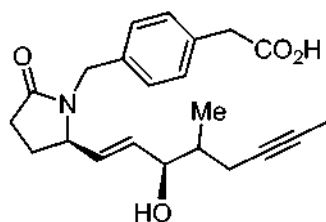
15 Ejemplo 12B (7,3 mg); tiempo de retención por HPLC preparativa de 15,0-16,0 minutos; TLC  $f_R$  0,45 (sistema de disolventes metanol-diclorometano-ácido acético 5:95:1 v/v).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 2-(4-(((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acético (Ejemplo 12C)



20 3,5 mg en forma de un aceite; TLC  $f_R$  0,25 (sistema de disolventes: metanol-diclorometano-ácido acético 5:95:1 v/v); MS (ESI)  $m/z$  368 (M - 1); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,2 (cuadruplete, 4H), 5,6-5,4 (m, 2H), 4,8 (t, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,0-3,9 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 2,6-2,3 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 5H), 0,9 (t, 3H).

Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 2-(4-(((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)metil)fenil)acético (Ejemplo 12D)

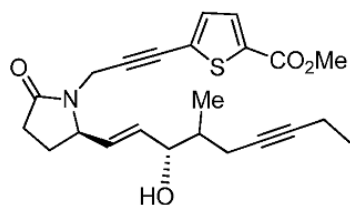


30 8,4 mg en forma de un aceite; TLC  $f_R$  0,2 (sistema de disolventes: metanol-diclorometano-ácido acético 5:95:1 v/v); RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,2 (cuadruplete, 4H), 5,6-5,4 (m, 2H), 4,8 (t, 1H), 4,2 (t, 1H), 4,0-3,9 (m, 2H), 3,7 (s, 2H), 2,6-2,3 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 5H), 0,9 (t, 3H).

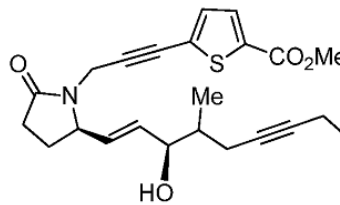
Ejemplos 13A -13D

40 Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((2R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 13A) y 5-(3-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 13B)





Ejemplo 13A



Ejemplo 13B

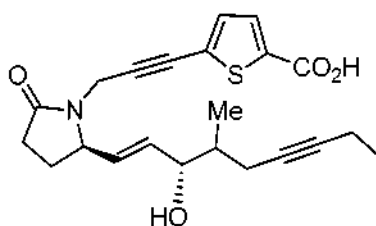
5 A partir de la mezcla diastereomérica de cuatro isómeros (76 mg), las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 13A y el Ejemplo 13B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm; fase móvil de 9:1 v/v heptano: etanol.

10 Ejemplo 13A (18,7 mg); en forma de un aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de de 16,1-18,1 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 436,1 (M + 23(Na<sup>+</sup>));

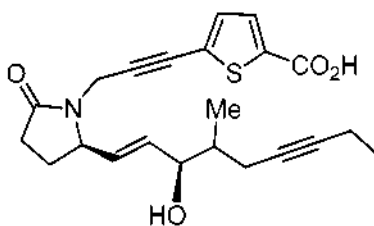
15 Ejemplo 13B (46,6 mg); en forma de un aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de de 13,4-15,1 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 436,1 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((2R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 13C)



20 10,7 mg en forma de un aceite; TLC *f<sub>R</sub>* 0,35 (sistema de disolventes diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 400,1 (M + 1) (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 398,0 (M - 1).

25 Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 13D)

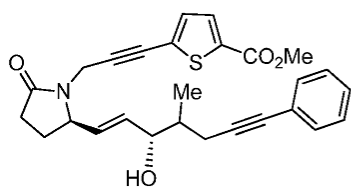


30 35,6 mg en forma de un aceite; TLC *f<sub>R</sub>* 0,35 (sistema de disolventes diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 400,1 (M + 1) (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 398,1 (M - 1).

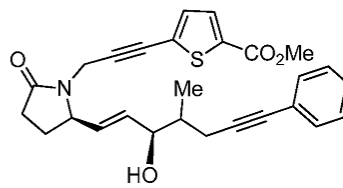
35 Ejemplo 14A - 14D

Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((2R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (14A) y 5-(3-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (14B)

40



Ejemplo 14A



Ejemplo 14B

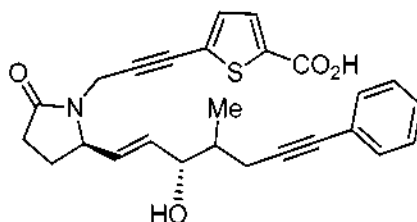
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 14A y Ejemplo 14B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm; fase móvil de 9:1 v/v heptano: etanol.

10 Ejemplo 14A (18,7 mg); en forma de un aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de de 16,1-18,1 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 436,1 (M + 23(Na<sup>+</sup>));

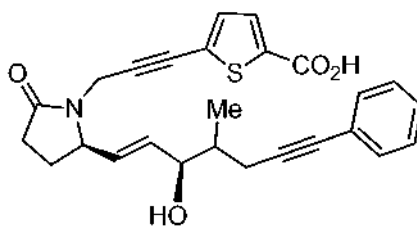
15 Ejemplo 14B (50,1 mg); en forma de un aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de de 13,4-15,1 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 436,1 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 5-((Z)-3-((2R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 14C)



20 14,4 mg en forma de un aceite; TLC  $f_R$  0,35 (sistema de disolventes diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 400,1 (M + 1) (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 398,0 (M - 1).

25 Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 5-((Z)-3-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 14D)

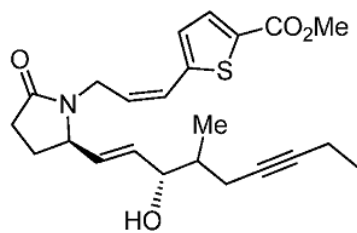


30 36,1 mg en forma de un aceite; TLC  $f_R$  0,35 (sistema de disolventes diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 400,1 (M + 1) (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 398,1 (M - 1).

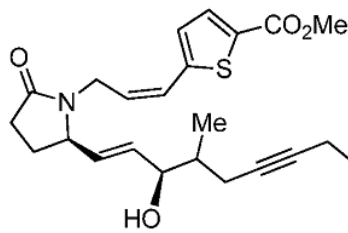
35 Ejemplos 15A - 15D

Esquema 9, Etapa A, B, y C: Preparación de 5-((Z)-3-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 15A) y 5-((Z)-3-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 15B)

40



Ejemplo 15A



Ejemplo 15B

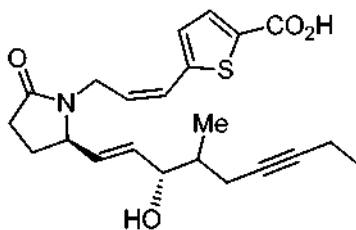
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 15A y Ejemplo 15B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (93:7 v/v).

10 Ejemplo 15A (6,3 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC preparativa de 27-29,8 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 438 (M + 23(Na<sup>+</sup>));

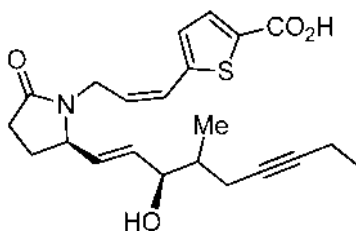
15 Ejemplo 15B (2,7 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC preparativa de 23,5-24,8 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 438 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

Esquema 9. Etapa D1: Preparación de ácido 5-((Z)-3-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 15C)



20 3,0 mg en forma de un aceite incoloro; TLC *f<sub>R</sub>* 0,30 (sistema de disolventes: diclorometano-metanol-ácido acético 95:5:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 424 (M + Na).

25 Esquema 9. Etapa D2: Preparación de ácido 5-((Z)-3-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 15D)

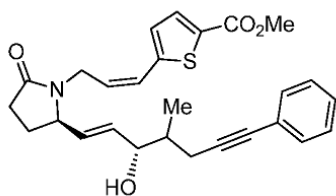


30 2,5 mg en forma de un aceite incoloro; TLC *f<sub>R</sub>* 0,30 (sistema de disolventes: diclorometano-metanol-ácido acético 95:5:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 424 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

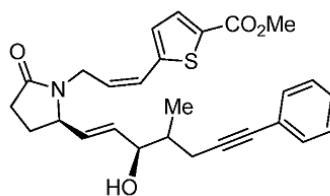
35 Ejemplos 16A - 16D

Esquema 9. Etapa A, B, y C: Preparación de 5-((Z)-3-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 16A) y 5-((Z)-3-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 16B)

40



Ejemplo 16A



Ejemplo 16B

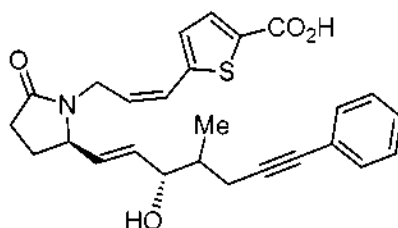
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 16A y Ejemplo 16B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (93:7 v/v).

10 Ejemplo 16A (23 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC preparativa de 26,5-28,2 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 464 (M + 1);

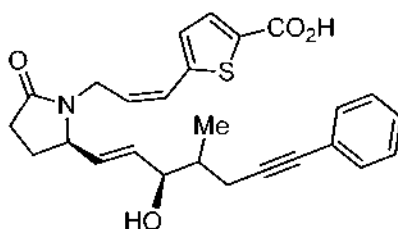
15 Ejemplo 16B (7,5 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC preparativa de 23-24,8 minutos; MS (APCI<sup>+</sup>) *m/z* 464 (M + 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 5-((Z)-3-((2R)-2-((3S,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 16C)



20 3,0 mg en forma de un aceite incoloro; TLC *f<sub>R</sub>* 0,35 (sistema de disolventes: diclorometano-metanol-ácido acético 95:5:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 472 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

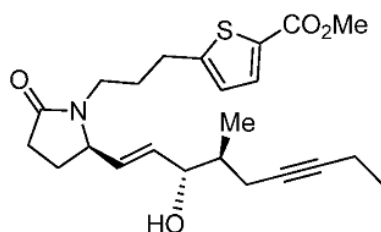
25 Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 5-((Z)-3-((2R)-2-((3R,4R/S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 16D)



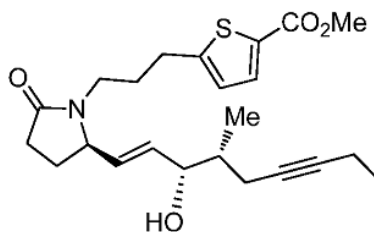
30 2,5 mg en forma de un aceite incoloro; TLC *f<sub>R</sub>* 0,35 (sistema de disolventes: diclorometano-metanol-ácido acético 95:5:1 v/v); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 448 (M - 1).

35 Ejemplos 17A - 17E

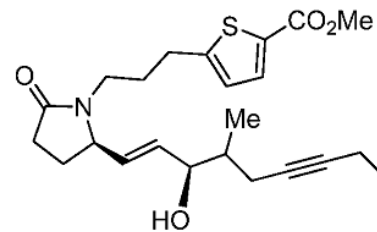
40 Esquema 9, Etapa A, B, y C: Preparación de 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 17A) y 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 17B) y 5-(3-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 17C)



Ejemplo 17A



Ejemplo 17B



Ejemplo 17C

- 5 Las mezclas estereoisoméricas de los Ejemplos 17A, 17B, y 17C se aislaron a partir de la mezcla diastereomérica de 5-(3-((2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

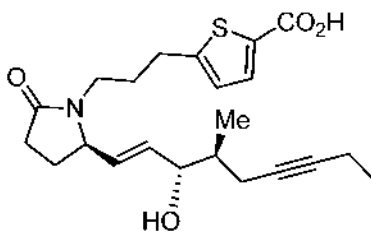
10 Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (95:5 v/v).

15 Ejemplo 17A (4,9 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 48,8-51,8 minutos; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,5-2,1 (m, 6H), 2,0-1,7 (m, 5H), 1,1 (t, 3H), 0,95 (d, 3H); MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  418,1 (M + 1), 440,1 (M + 23( $\text{Na}^+$ )).

20 Ejemplo 17B (7,2 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 45,9-48,4 minutos; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 4,1-4,2 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,5-2,1 (m, 6H), 2,0-1,7 (m, 5H), 1,1 (t, 3H), 0,95 (d, 3H); MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  418,1 (M + 1), 440,1 (M + 23( $\text{Na}^+$ )).

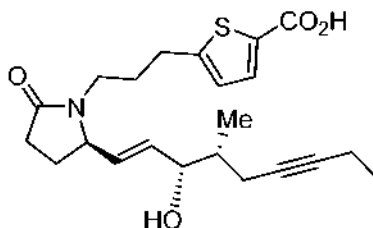
25 Ejemplo 17C (26,7 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC de 34,1-36,9 minutos; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 0,5H), 4,1-4,2 (m, 1,5H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,5-2,1 (m, 6H), 2,0-1,7 (m, 5H), 1,1 (t, 3H), 0,95 (d, 3H); MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  418,1 (M + 1), 440,1 (M + 23( $\text{Na}^+$ )).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17D)



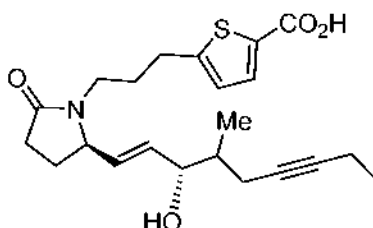
30 Se preparó ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17D) a partir de 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 17A) mediante el método que se describe en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C, para obtener el compuesto del título (3,7 mg) en forma de un aceite incoloro; TLC  $f_R$  0,35 (sistema de disolventes: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,7 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,8 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 0,5H), 4,2-4,0 (m, 1,5H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,6-2,3 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 5H), 2,0-1,7 (m, 4H), 1,2-1,0 (m, 3H), 1,0-0,9 (m, 3H); MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  404,1 (M + 1), ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$  402,1 (M - 1).

Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17E)



5 Se prepara ácido 5-(3-((*R*)-2-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17E) a partir de 5-(3-((*R*)-2-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 17B) mediante el método que se describe en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C.

10 Esquema 9, Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-2-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17F)

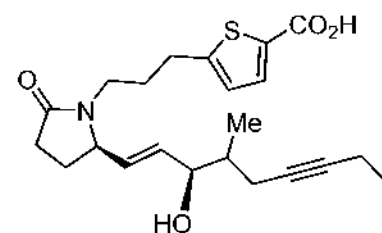


15 Se preparó ácido 5-(3-((*R*)-2-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17F) se preparó a partir de 5-(3-((*R*)-2-((3*S*,*E*)-3-Hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método que se describe en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,8 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 0,5H), 4,2-4,0 (m, 1,5H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,6-2,3 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 5H), 2,0-1,7 (m, 4H), 1,2-1,0 (m, 3H), 1,0-0,9 (m, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 402,1 (M - 1).

20

25 Esquema 9, Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-2-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17G)

25

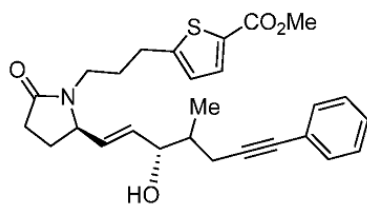


30 Se preparó ácido 5-(3-((*R*)-2-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 17G) a partir de 5-(3-((*R*)-2-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 17C) mediante el método que se describe en la Etapa D1 para la preparación del Ejemplo 1C, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro; RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,8 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 2H), 2,6-2,3 (m, 2H), 2,3-2,1 (m, 5H), 2,0-1,7 (m, 4H), 1,2-1,0 (m, 3H), 1,0-0,9 (m, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 402,1 (M - 1).

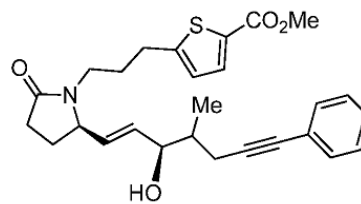
35

Ejemplos 18A - 18D

40 Esquema 9, Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((2*R*)-2-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 18A) y 5-(3-((2*R*)-2-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 18B)



Ejemplo 18A



Ejemplo 18B

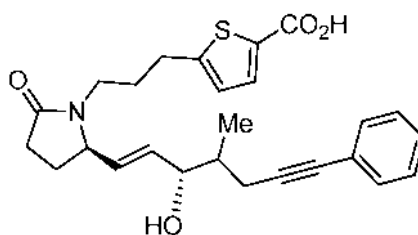
5 Las mezclas diastereoméricas del Ejemplo 18A y el Ejemplo 18B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5 $\mu$  250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (90:10 v/v).

10 Ejemplo 18A (15,4 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC preparativa de 21,5-24,5 minutos; MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 466,1 (M + 1), 488,1 (M + 23(Na<sup>+</sup>));

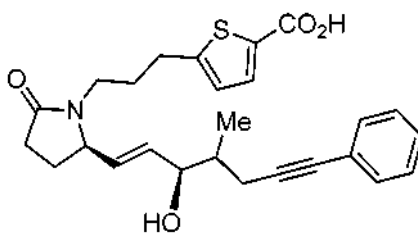
15 Ejemplo 18B (38,2 mg); aceite transparente; tiempo de retención por HPLC preparativa de 17,1-20,2 minutos; MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* 466,1 (M + 1), 488,1 (M + 23(Na<sup>+</sup>)).

Esquema 9, Etapa D1: 5-(3-((2R)-2-((3S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico ácido (Ejemplo 18C)



20 9,8 mg en forma de un aceite incoloro; TLC *f<sub>R</sub>* 0,35 (sistema de disolventes: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 450,1 (M - 1).

25 Esquema 9, Etapa D2: ácido 5-(3-((2R)-2-((3R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 18D)



30 28,9 mg en forma de un aceite incoloro; TLC *f<sub>R</sub>* 0,35 (sistema de disolventes: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI<sup>-</sup>) *m/z* 450,1 (M - 1).

35 Ejemplo 19

Ensayo de unión de radioligando para la evaluación de la afinidad de los compuestos por el sitio agonista del receptor EP<sub>4</sub> prostanoides humano en células HEK-293 transfectadas

40 Volumen y formato del ensayo: 200  $\mu$ l en placa de 96 pocillos

Se incuban homogenatos de membrana celular (20  $\mu$ g de proteína) durante 120 min a 22 °C con [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub> 0,5 nM en ausencia o presencia del compuesto de ensayo en un tampón que contiene MES/KOH 10 mM (pH 6,0), MgCl<sub>2</sub> 10 mM y EDTA 1 mM.

Se determina la unión no específica en presencia de PGE<sub>2</sub> 10 μM.

Después de la incubación, las muestras se filtran rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) empapados previamente con PEI al 0,3 % y se aclaran varias veces con Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo usando un recolector celular de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secan y a continuación se cuenta la radioactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) usando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard).

El compuesto de referencia patrón es PGE<sub>2</sub>, que se somete a ensayo en cada experimento a varias concentraciones para obtener una curva competitiva a partir de la que se calcula el valor de CI<sub>50</sub>.

Ejemplo 20

Ensayos Celulares Funcionales (Formato de Placa de STEP)

Tanto el ensayo de actividad de SEAP como el ensayo de nivel de cAMP para agonista de EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub> se realizaron en placas (de Originus®) de STEP (Protocolo de Transfección y Expresión Superficial) de EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub> que están revestidas con construcciones de indicador tanto de receptor EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub> de rata como de fosfatasa alcalina secretada (SEAP). Las células cultivadas en el complejo STEP expresarán EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub> en la superficie celular. La unión de agonistas a EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub> inicia una cascada de transducción de señales que da como resultado un aumento transitorio en cAMP y un aumento en la expresión de SEAP que se secreta en el medio de cultivo celular. Los niveles de cAMP se midieron a continuación con un ensayo de ELISA y la actividad de SEAP se midió con un sustrato de fosfatasa alcalina basado en luminiscencia.

Procedimiento de ensayo de actividad de SEAP para agonista de EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>

1. Sembrar células en una placa STEP de EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub> a una densidad de 40.000 - 80.000 células/pocillo en 200 μl de medio de suero reducido que contiene un 0,5 % de FBS. Colocar la placa en una incubadora a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub> e incubar durante una noche.
2. Después de 16 - 18 horas de incubación, aspirar el medio de cultivo de cada pocillo.
3. Añadir 200 μl de medio de cultivo que contiene diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo a los pocillos asignados. Para cada compuesto de ensayo, se sometieron a ensayo al menos 8 concentraciones de partida a la concentración más elevada 10 μM y la más baja 0,01 pM. Además cada concentración presentaba triplicados. Una curva de PGE<sub>2</sub> (concentraciones desde la más baja a la más elevada, 0 pM, 0,384 pM, 1,92 pM, 9,6 pM, 48 pM, 240 pM, 1200 pM, y 6000 pM) siempre se desarrollaba en paralelo con los compuestos de ensayo.
4. Después de 6 - 8 horas de estimulación con los compuestos de ensayo y PGE<sub>2</sub>, se transfirieron 10 μl de medio de cultivo de cada pocillo a un pocillo correspondiente de una placa de color negro sólida de 96 pocillos. Cubrir la placa con la tapa.
5. Inactivar la fosfatasa alcalina endógena calentando las muestras a 65 °C durante 30 minutos.
6. Añadir 50 μl de sustrato de fosfatasa alcalina basado en luminiscencia (Michigan Diagnostics, LLC, n.º de cat SAP450101) a cada pocillo .
7. Medir la actividad de SEAP (fosfatasa alcalina secretada) mediante lectura de la señal luminiscente de cada pocillo con un sistema de detección de microplaca TeCan Safire2 (mide fluorescencia) para medir la actividad.
8. Los datos se analizaron y la CE<sub>50</sub> para PGE<sub>2</sub> y cada compuesto de ensayo se calculó usando GraphPad Prism 5.

Procedimiento de ensayo de cAMP para agonista de EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>

1. Sembrar células en una placa STEP de EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub> a una densidad de 40.000 - 80.000 células/pocillo en 200 μl de medio de suero reducido que contiene un 0,5 % de FBE. Colocar la placa en una incubadora a 37 °C con un 5 % de CO<sub>2</sub> e incubar durante una noche.
2. Después de 16 - 18 horas de incubación, aspirar el medio de cultivo de cada pocillo.
3. Añadir 200 μl de medio de cultivo que contiene IBMX 500 μM (un inhibidor de la cAMP fosfodiesterasa) y diferentes concentraciones de compuestos de ensayo a los pocillos asignados. Para cada compuesto de ensayo, se sometieron a ensayo al menos 8 concentraciones de partida a la concentración más elevada 10 μM y la más baja 0,01 pM. Además cada concentración presentaba triplicados. Una curva de PGE<sub>2</sub> (concentraciones desde la más baja a la más elevada, 0 pM, 0,384 pM, 1,92 pM, 9,6 pM, 48 pM, 240 pM, 1200 pM, y 6000 pM) siempre se desarrollaba en paralelo con los compuestos de ensayo.
4. Incubar las células en una incubadora de cultivo celular durante 30 minutos.
5. Centrifugar la placa a 1.000 x rpm durante 10 minutos.
6. Aspirar el sobrenadante.
7. Añadir 100 μl de tampón de ensayo de EIA a cada pocillo y poner la placa con la tapa en un congelador a -80 °C. Congelar la muestra a -80 °C durante al menos una hora.
8. Sacar la placa del congelador a -80 °C y dejarla a temperatura ambiente para que se descongele completamente.



9. Centrifugar la placa a 1.000 x rpm durante 10 minutos.

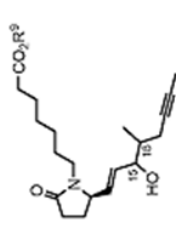
10. Recoger 50 µl de sobrenadante de cada pocillo para medición del nivel de cAMP, usando un kit de ensayo ELISA de Cayman Chemical, N.º de artículo 581001.

5 11. Los datos se analizaron y la  $CE_{50}$  para  $PGE_2$  y cada compuesto de ensayo se calculó usando GraphPad Prism 5.

#### Especificidad del agonista de $EP_2/EP_4$ en los receptores

10 Los compuestos que demostraban potencia en ensayos funcionales de SEAP o cAMP se confirmaron para especificidad de agonista de receptor por incubación de las células con el compuesto junto con un antagonista AH-6809 específico de  $EP_2$  o un antagonista L-161,982 específico de  $EP_4$ . Los compuestos que presentaban actividad agonista para cualquiera de  $EP_2$  o  $EP_4$  son específicos si el efecto de estimulación disminuye cuando se incuban junto con su antagonista específicos de receptor.

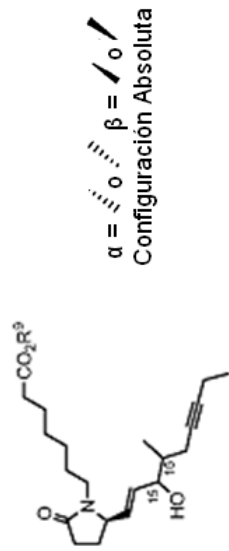
Tabla 1



$\alpha = \text{---}$      $\beta = \text{---}$   
 Configuración Absoluta

Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	C <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
Valores de CE <sub>50</sub> del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP <sub>4</sub> (nM)								
PGE <sub>2</sub>				0,38 ± 0,07 (N=10)	0,14 ± 0,02 (N=10)	0,48 ± 0,36 (N=22)	0,05 ± 0,03 (N=38)	59 ± 17 (N=15)
PGE <sub>1</sub>				0,22 ± 0,04 (N=5)				
1A	α	α/β	Me					
1B	β	α/β	Me					
1C	α	α/β	H	86 % @ 100 nM			0,67	760
1D	β	α/β	H	11 % @ 100 nM			4,82	> 10.000
1E	α	β	H	3,9	1,5	2,98	0,57 ± 0,00 (N=2)	800
1F	α	α	H	18	6,9		5,79	184

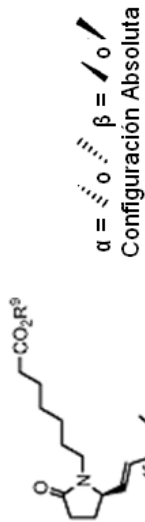
Tabla 2



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

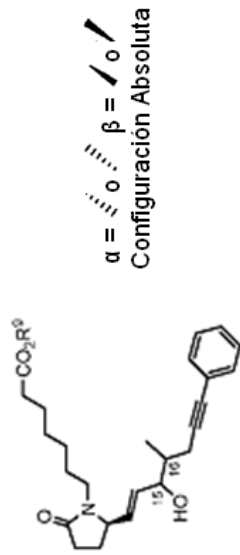
Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>3</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
2A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me					
2B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me					
2C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H	4,0	1,5	0,064		905
2D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H			0,145		1.420
2E	$\alpha$	$\beta$	H	3,0	1,1	$0,19 \pm 0,07$ (N=10)		>1.000
2F	$\alpha$	$\alpha$	H			$1,06 \pm 0,11$ (N=2)		

Tabla 3



Ejemplo nº.	C-15	C-16	Valores de $CE_{50}$ del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP <sub>4</sub> (nM)					
			R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
3A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me			8,64	2,485	
3B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me			223,1	>10.000	
3C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H			0,085	2,260	
3D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H			29,03	>10.000	

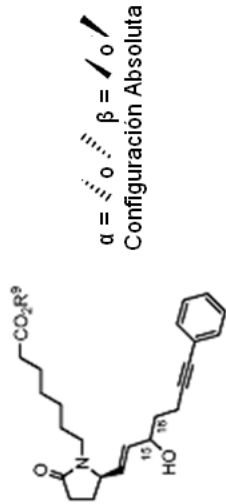
Tabla 4



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

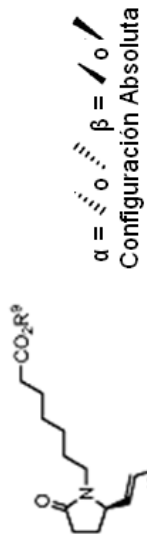
Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
4A	α	α/β	Me					
4B	β	α/β	Me					
4C	α	α/β	H			2,49		830
4D	β	α/β	H					

Tabla 5



Ejemplo n°.	C-15	Valores de $CE_{50}$ del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP <sub>4</sub> (nM)					
		R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
5A	$\alpha$	Me				77,7	>10.000
5B	$\beta$	Me				41,5	>5.000
5C	$\alpha$	H				110,9	>1.000
5D	$\beta$	H				46,8	>5.000

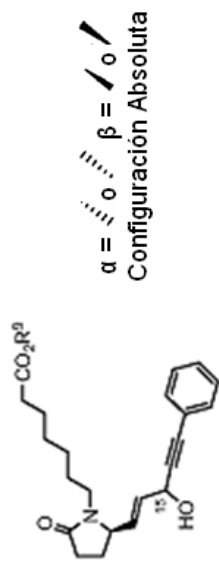
Tabla 6



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

Ejemplo n°.	C-15	R <sup>3</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
6A	α	Me			6,71		>3.000
6B	β	Me					>2.000
6C	α	H			4,73		>1.000
6D	β	H			4,79		>1.000

Tabla 7



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

Ejemplo n°.	C-15	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMP <sub>c</sub> /EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
7A	α	Me					
7B	β	Me					
7C	α	H			22,3		>10.000
7D	β	H					



Tabla 8



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor  $HEP_4$  (nM)

Ejemplo nº.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
8A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me			6,74	364	
8B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me			1.640		
8C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H	1,3	0,47	0,19	120	
8D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H			13,4	1.130	

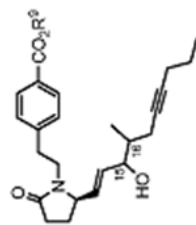
Tabla 9



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor  $hEP_4$  (nM)

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
9A	$\alpha$	$\beta$	Et					
9B	$\beta$	$\beta$	Et					
9C	$\alpha$	$\beta$	H	0.67	0.25	0.31	0.020 ± 0.017 (N=4)	> 1.000
9D	$\beta$	$\beta$	H					

Tabla 10

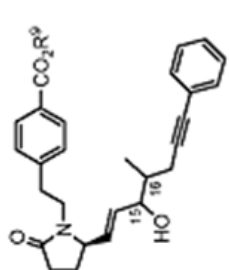


$\alpha = \text{O}$      $\beta = \text{O}$   
 Configuración Absoluta

Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor  $HEP_4$  (nM)

Ejemplo No	C-15	C-16	$R^8$	$Cl_{50}$ (nM)	$K_i$ (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
10A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Et					
10B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Et					
10C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H					
10D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H					

Tabla 11

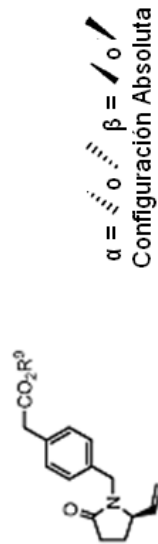


$\alpha = \text{O}$      $\beta = \text{O}$   
 Configuración Absoluta

Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
11A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me					
11B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me					
11C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H			0,054		2.960
11D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H			3,51		1.750

Tabla 12



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor  $hEP_4$  (nM)

Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
12A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me					
12B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me					
12C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H			2.290	> 10.000	
12D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H			> 10.000	> 10.000	

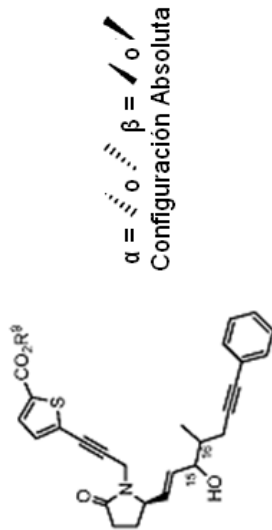
Tabla 13



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

Ejemplo No	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
13A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me					
13B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me					
13C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H			18,3		>10.000
13D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H					>10.000

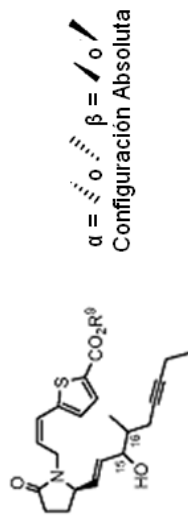
Tabla 14



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
14A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me					
14B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me					
14C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H			> 100	> 10.000	> 10.000
14D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H				> 10.000	> 10.000

Tabla 15

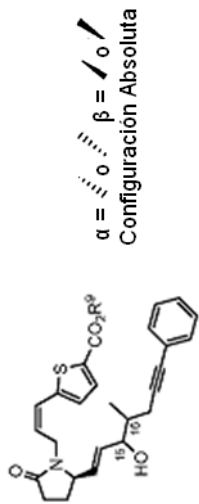


Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

Ejemplo nº.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
15A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me					
15B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me					
15C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H			947	>10.000	
15D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H			1.600	>10.000	



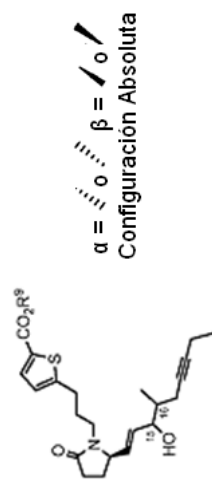
Tabla 16



Valores de  $CE_{50}$  del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP<sub>4</sub> (nM)

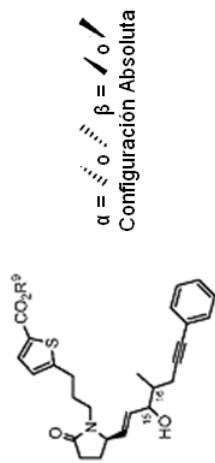
Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMP <sub>c</sub> /EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
16A	α	α/β	Me					
16B	β	α/β	Me					
16C	α	α/β	H			67,2		> 10.000
16D	β	α/β	H			1,200		> 10.000

Tabla 17



Ejemplo n°.	C-15	C-16	R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	AMPc/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>4</sub>	SEAP/EP <sub>2</sub>
17A	α	β	Me					
17B	α	α	Me					
17C	β	α/β	Me					
17D	α	β	H	6,1	2,3	1,54	0,32	5.300
17E	α	α	H					
17F	α	α/β	H				0,091	>10.000
17G	β	α/β	H				18,4	>10.000

Tabla 18



Ejemplo nº.	C-15	C-16	Valores de CE <sub>50</sub> del ensayo funcional celular STEP de unión al receptor hEP <sub>4</sub> (nM)			
			R <sup>9</sup>	Cl <sub>50</sub> (nM)	K <sub>i</sub> (nM)	SEAP/EP <sub>4</sub> SEAP/EP <sub>2</sub>
18A	$\alpha$	$\alpha/\beta$	Me			
18B	$\beta$	$\alpha/\beta$	Me			
18C	$\alpha$	$\alpha/\beta$	H		<0.01	>10.000
					(respuesta de agonista del 75 % frente a PGE <sub>2</sub> )	
18D	$\beta$	$\alpha/\beta$	H		2.03	>10.000
18E	$\alpha$	$\beta$	H			
18F	$\alpha$	$\alpha$	H			

## Ejemplo 21

Curación acelerada de un defecto óseo de la bóveda craneal con el Ejemplo 2E

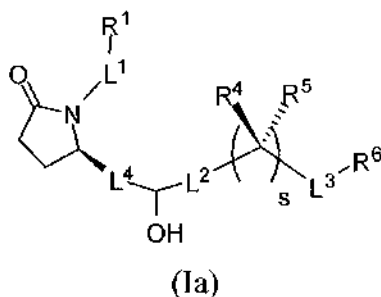
- 5 El modelo de defecto de bóveda craneal de rata es un modelo usado ampliamente a través del cual se evalúa la capacidad de un agente de tratamiento para inducir la formación de hueso (Aghaloo *et al.*, The effect of NELL1 and bone morphogenetic protein-2 on calvarial bone regeneration, J. Oral Maxillofac. Surg. 2010: 68: 300-308; Mark *et al.*, Repair of calvarial nonunions by osteogenin, a bone-inductive protein, Plast. Reconstr. Surg. 1990: 86: 623-30).
- 10 Los defectos óseos se crean por retirada de hueso del cráneo de ratas Sprague Dawley hembra mediante un trépano óseo (defecto craneal). Los defectos craneales tienen 2,6 mm de diámetro y el cráneo tiene un grosor de aproximadamente 1 mm. Al defecto se le aplica una matriz de aproximadamente 2 mm de espesor. De ese modo, el volumen de dosificación para cada defecto se calcula como  $\pi * r^2 * \text{espesor de la matriz} = 3,14 * 1,3^2 * 2 = 10,61 \mu\text{l}$  y se redondea a 11  $\mu\text{l}$  para fines de cálculo de dosis.
- 15 El Ejemplo 2E se suministra fraguado dentro de cemento de fosfato cálcico que, después de su carga con fármaco y elemento de fraguado, se muele hasta un polvo fino y se suspende en matriz ósea desmineralizada a una proporción de 1:8 (peso/ volumen). El Ejemplo 2E se somete a ensayo con una dosis de 3 mg/ml con cinco ratas. En el estudio también se incluyó un grupo de control negativo tratado con matriz de dosificación sin fármaco (Vehículo).
- 20 Los polvos de cemento de fosfato cálcico pueden ser combinaciones de fosfato  $\alpha$ -tricálcico, fosfato  $\beta$ -tricálcico e hidroxiapatita; combinaciones de fosfato dicálcico y fosfato tetracálcico; o un cemento de fosfato cálcico disponible en el mercado. En los estudios que se describen se usa matriz ósea desmineralizada humana, masilla Puros de matriz ósea desmineralizada fabricada por RTI Biologics (Alachua, FL) disponibles en el mercado, usando el método de Urist y Dowell. La matriz ósea desmineralizada también se puede preparar con el método descrito por Urist y Dowell (Inductive Substratum for Osteogenesis in Pellets of Particulate Bone Matrix, Clin. Orthop. Relat. Res., 1968, 61, 61-78).
- 25 Las soluciones de dosificación se preparan a partir de 5 mg/ml de solución de reserva del Ejemplo 2E que se prepara disolviendo 2,07 mg del Ejemplo 2E puro en 207  $\mu\text{l}$  de etanol al 100 %.
- 30 El volumen de dosificación de un solo defecto es 11  $\mu\text{l}$ . De ese modo, para cada grupo de cinco ratas, el volumen de tratamiento total es 55  $\mu\text{l}$ . La proporción de cemento de fosfato cálcico con respecto al volumen es de 1:8, de ese modo para cada grupo de cinco ratas se usaron 6,8 mg de fosfato cálcico.
- 35 La solución de dosificación para el Ejemplo 2E se preparó por adición de 18  $\mu\text{l}$  a la solución de trabajo de 5 mg/ml a 6,8 mg de polvo de cemento de fosfato de calcio. La solución de dosificación de vehículo se preparó por adición de 18  $\mu\text{l}$  de etanol que no contenía ninguna cantidad del Ejemplo 2E a 6,8 mg de polvo de cemento de fosfato de calcio.
- 40 Después de que se hubiera retirado el metanol por purgado, el cemento se humedeció con una solución de fraguado y se mezcló completamente durante 1 minuto a medida que el cemento comenzaba a fraguar. Se dejó que el cemento fraguara durante una noche a temperatura ambiente antes de molerse en un polvo fino con mortero y almirez.
- 45 Después de la molienda, el cemento se añadió a 55  $\mu\text{l}$  de matriz ósea desmineralizada (DBM) y se mezcla de forma minuciosa usando dos espátulas. La mezcla de cemento-DBM se enrolló en una sola longitud de material de igual espesor y usando como guía una regla cortada en cinco piezas de longitudes iguales. La matriz de dosificación se colocó en un sujeto de ensayo dentro de cuatro horas de mezclado del cemento con la DBM.
- 50 Inmediatamente después de la creación, el defecto óseo se rellenó con una matriz de dosificación que no contenía fármaco (Vehículo) o 3 mg/ml del Ejemplo 2E. El área de operación se cerró y se suturó y se permitió que el animal se recuperara. Ocho semanas después del comienzo del tratamiento, cada rata se anestesió con isoflurano y se tomaron imágenes del área del defecto usando un escáner de TC dental de haz de cono (Vatech Pax-Duo3D).
- 55 El área medida cada ocho semanas se comparó con el área del defecto original y se calculó el grado de reparación con la fórmula que sigue a continuación:

$$(\text{área original} - \text{área real})/\text{área original} * 100$$

- 60 La reparación media para cada grupo ocho semanas después del tratamiento se muestra en la Figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (Ia)



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

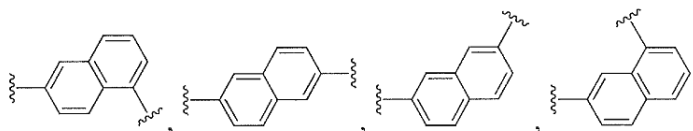
L<sup>1</sup> es

10

- a) alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en el que el alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquenileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o alquinileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;
- b) -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-G-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-; en la que t es 0, 1 o 2, p es 0, 1, 2 o 3, y t + p = 0, 1, 2, 3 o 4; o
- c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(R<sup>12</sup>)=C(R<sup>12</sup>)-G<sup>2</sup>-, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

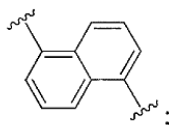
15

G es



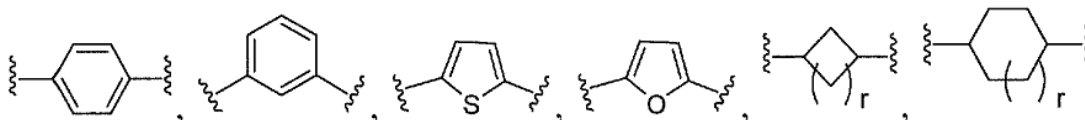
20

o



25

G<sup>1</sup> es O, C(O), S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, o NR<sup>7</sup>; en la que R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
G<sup>2</sup> es



30

o



35

en la que G<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> es COOR<sup>9</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>9</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, PO(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, o tetrazol-5-ilo;

R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o arilo;

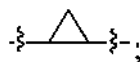
R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, COR<sup>11</sup>, OR<sup>9</sup>, o SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

40

R<sup>12</sup>, en cada caso, es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

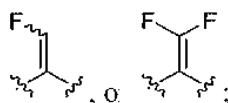
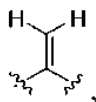
L<sup>4</sup> es -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>3</sup>)-, -C≡C-, o



en las que  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno H,  $CH_3$ , flúor, o cloro;

$L^2$  es  $-CH_2-$  o un enlace;

- 5  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno independientemente H, F,  $CF_3$ , o alquilo  $C_1-C_4$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo  $C_3-C_5$ ,



- 10  $L^3$  es alquilenilo  $C_2-C_6$ , en el que el alquilenilo  $C_2-C_6$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;

- 15  $R^6$  es arilo, heteroarilo, heterociclijo, alquilo  $C_1-C_{10}$ , cicloalquilo  $C_3-C_8$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , haloalquilo  $C_1-C_{10}$ , halocicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquenilo  $C_2-C_{10}$ , o haloalquinilo  $C_2-C_{10}$ ; en el que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , haloalcoxi  $C_1-C_3$ ; y -alquilenilo  $C_1-C_3$ -alcoxi  $C_1-C_3$ ; y en el que el alquilo  $C_1-C_{10}$ , alquenilo  $C_2-C_{10}$ , alquinilo  $C_2-C_{10}$ , haloalquilo  $C_1-C_{10}$ , halocicloalquilo  $C_3-C_8$ , haloalquenilo  $C_2-C_{10}$ , y haloalquinilo  $C_2-C_{10}$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $COOR^9$ ,  $CONR^9R^{10}$ ,  $CH_2OR^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^9)_2$ , y tetrazol-5-ilo;

20  $R^9$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ , o arilo;

$R^{10}$  es H, alquilo  $C_1-C_4$ ,  $COR^{11}$ ,  $OR^9$ , o  $SO_2R^{11}$ ;

$R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_4$ ;

r es 0 o 1; y

s es 0 o 1;

- 25 para su uso en el tratamiento de osteoporosis, fractura ósea, pérdida ósea, pérdida ósea debida a enfermedad periodontal, un hueso del diente que ha experimentado implante, una articulación que va a experimentar o ha experimentado implante ortopédico, o vértebras que han experimentado fusión espinal, o para aumentar la densidad ósea.

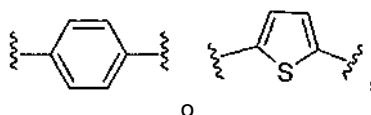
- 30 2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que:

$L^1$  es

- 35 a) alquilenilo  $C_3-C_7$ , en el que el alquilenilo  $C_3-C_7$  está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; o

c)  $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$ ,  $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$  o  $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$ , en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y  $n + p = 1, 2, 3, 4, 5$  o 6;

$G^2$  es



- 40 en el que  $G^2$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_3$ , ciano, halógeno, alcoxi  $C_1-C_3$ , y haloalcoxi  $C_1-C_3$ ;

45  $R^1$  es  $COOR^9$ ; y

$R^9$  es H o alquilo  $C_1-C_4$ .

3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que:

50  $L^2$  es un enlace;

$L^4$  es  $-C(R^2)=C(R^3)-$ ;

$R^2$  y  $R^3$  son cada uno hidrógeno;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

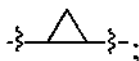
L<sup>3</sup> es alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; en el que el alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y

5 R<sup>6</sup> es arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y -alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

4. El compuesto para el uso de la reivindicación 2, en el que:

10 L<sub>2</sub> es un enlace;

L<sup>4</sup> es -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-, -C(R<sup>2</sup>)=C(R<sup>3</sup>)-, -C≡C-, o



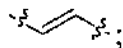
15 en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H, CH<sub>3</sub>, flúor, o cloro;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno independientemente H, F, CF<sub>3</sub>, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>; y

20 R<sup>6</sup> es arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, halocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, o haloalquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y -alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en el que:

25 L<sup>4</sup> es



30 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

L<sup>3</sup> es alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>6</sup> es arilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y -alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

35 6. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en el que:

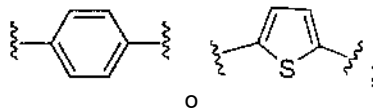
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H o CH<sub>3</sub>;

L<sup>1</sup> es

40 a) alquileno C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-, en las que n es 1, 2 o 3; p es 0, 1 o 2, y n + p = 1, 2, 3 o 4;

G<sup>2</sup> es



45 L<sup>3</sup> es etinileno, propinileno, o butinileno; y  
 R<sup>6</sup> es fenilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y -alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

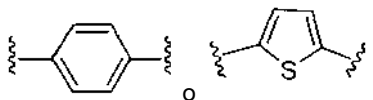
7. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, en el que:

55 L<sup>1</sup> es

a) n-hexileno; o

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>-, o -CH<sub>2</sub>C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-, en las que n es 1, 2 o 3; p es 0 o 1, y n + p = 2 o 3;

G<sup>2</sup> es



- 5 R<sup>1</sup> es COOR<sup>9</sup>;  
 R<sup>9</sup> es H o CH<sub>3</sub>;  
 L<sup>3</sup> es -C≡C- o -CH<sub>2</sub>-C≡C-; y  
 R<sup>6</sup> es fenilo, metilo, etilo, o propilo.

8. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en el que:

10 L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-C≡C-; y  
 s es 1.

9. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en el que:

15 L<sup>3</sup> es -C=C-; y s es 0.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en el que:

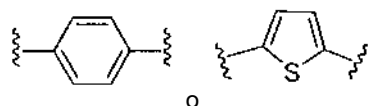
20 L<sup>1</sup> es alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en el que el alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro.

11. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en el que:

25 L<sup>1</sup> es

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

30 G<sup>2</sup> es



35 en el que G<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

12. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que:

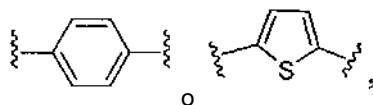
40 L<sup>1</sup> es alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en el que el alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro.

13. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en el que:

45 L<sup>1</sup> es

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

G<sup>2</sup> es



50 en el que G<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.



14. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que:

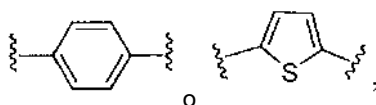
L<sup>1</sup> es alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, en el que el alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que:

L<sup>1</sup> es

c) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sup>2</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C≡C-G<sup>2</sup>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(H)=C(H)-G<sup>2</sup>-, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

G<sup>2</sup> es



en el que G<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, ciano, halógeno, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

16. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que:

L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-C≡C-; y  
s es 1.

17. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que:

L<sup>3</sup> es -C≡C-; y  
s es 0.

18. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia) se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- (Z)-7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoato de metilo;
- 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoato de metilo;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 5-((Z)-3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 4-(2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
- 3-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoato de metilo;
- ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido (Z)-7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoico;
- ácido 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico;
- ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-ácido carboxílico;
- ácido 5-((Z)-3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 4-(2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
- ácido 3-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoico;
- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- (Z)-de metilo 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoato de metilo;
- 4-((2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoato de metilo;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;



- ácido 5-((Z)-3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 4-(2-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
- 5 ácido 3-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoico;
- 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 10 ácido 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 7-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((S)-2-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((S)-2-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 15 ácido 7-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((S)-2-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de etilo;
- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de isopropilo;
- 20 *N*-etil-7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanamida;
- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(metilsulfonil)heptanamida;
- (*R*)-1-(6-(1*H*-tetrazol-5-il)hexil)-5-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)pirrolidin-2-ona;
- (*R*)-5-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-1-(7-hidroxiheptil)pirrolidin-2-ona;
- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-4-etil-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-isopropilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 25 7-((R)-2-((*R*,*E*)-3-hidroxi-4,4-dimetilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((*R*,*E*)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclopropil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((*R*,*E*)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclobutil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((*R*,*E*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 30 ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-4-etil-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-isopropilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((*R*,*E*)-3-hidroxi-4,4-dimetilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((*R*,*E*)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclopropil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 35 ácido 7-((R)-2-((*R*,*E*)-3-hidroxi-3-(1-(pent-2-in-1-il)ciclobutil)prop-1-en-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((*R*,*E*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 40 ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
- ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 45 ácido 7-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 50 ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 55 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- 60 ácido 5-(3-((R)-2-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- 5-(3-((S)-2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- 5-(3-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
- ácido 5-(3-((S)-2-((3R,4S)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 5-(3-((S)-2-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metilnon-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
- 65 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-inoato de metilo; y
- ácido 7-((R)-2-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)hept-5-inoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto para el uso de la reivindicación 18, en el que el compuesto de fórmula (Ia) se selecciona entre el grupo que consiste en:

5

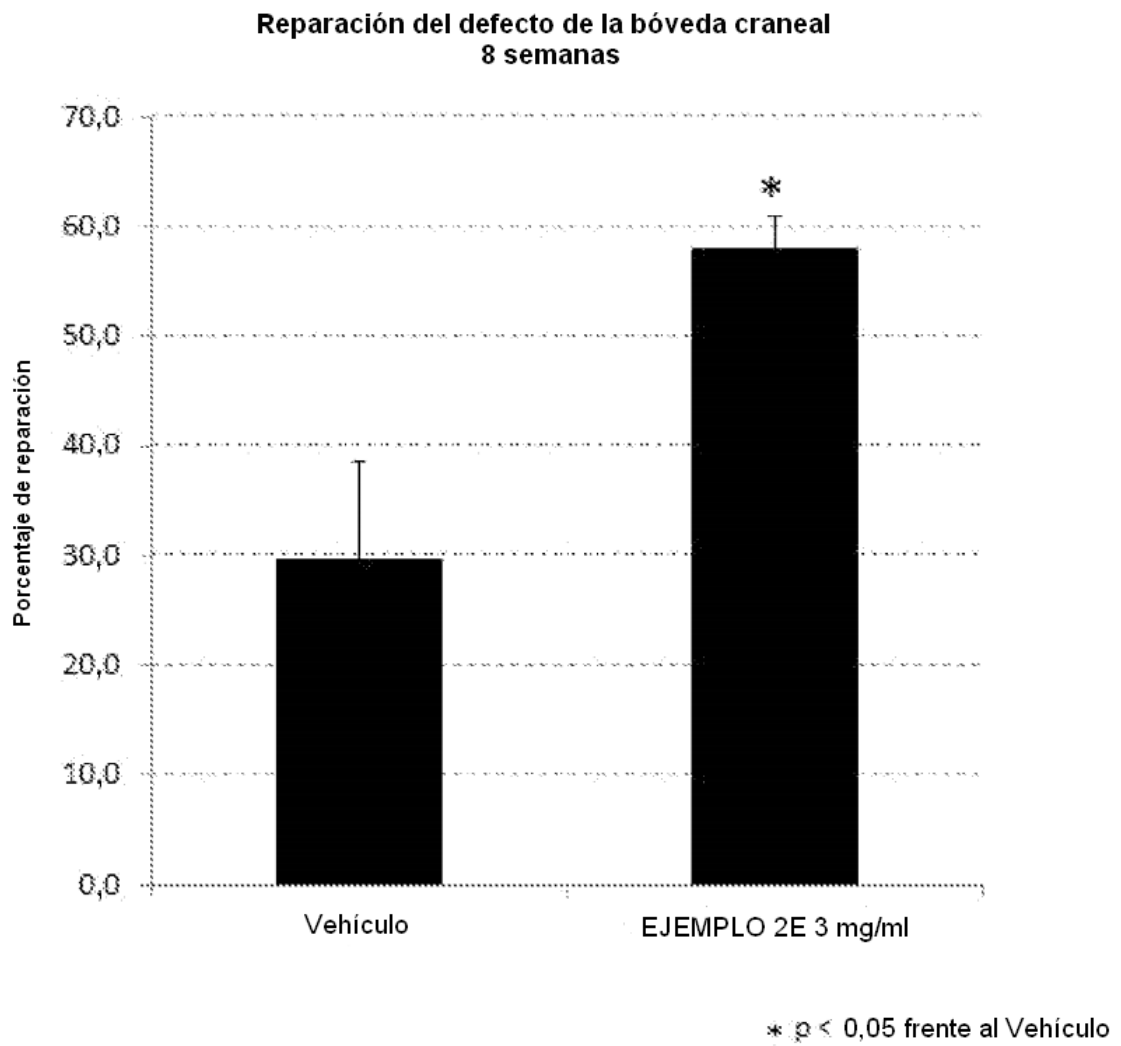
ácido 7-((*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 ácido 4-((2-((*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico;  
 ácido 5-(3-((*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;  
 ácido 7-((*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;  
 10 ácido 4-((2-((*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico; o  
 ácido 5-(3-((*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 20. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, está combinado además con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

21. Una composición farmacéutica que comprende ácido 7-((*R*)-2-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-5-oxopirrolidin-1-il)heptanoico a una dosis de 3 mg/ml; un cemento de fosfato de calcio; y

20 una matriz ósea desmineralizada y;  
 en la que la proporción del cemento de fosfato de calcio con respecto a la matriz ósea desmineralizada es 1:8 (peso/volumen).



**Fig. 1**