(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 721 525**

(51) Int. CI.:

C07C 233/63 (2006.01)
C07C 235/40 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2015 PCT/US2015/034566**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15188152**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 15744724 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3152188**

(54) Título: **Novedosos agonistas de EP_4 como compuestos terapéuticos**

(30) Prioridad:

06.06.2014 US 201462009028 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2019

(73) Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

(72) Inventor/es:

OLD, DAVID W. y
HEIN, CHRISTOPHER D.

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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

Novedosos agonistas de EP_4 como compuestos terapéuticos

Campo de la invención

La presente invención se refiere al compuesto y el compuesto para usar en métodos para el tratamiento de trastornos y específicamente a agonistas y antagonistas de los receptores de EP_4 como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes

El receptor prostanoide EP_4 es un receptor acoplado a proteína G que media las acciones de la prostaglandina E_2 (PGE_2) y se caracteriza por el bucle intracelular más largo en el extremo C en comparación con otros receptores prostanoides. El receptor de EP4 es uno de los cuatro subtipos de receptor de los receptores de prostaglandina E2. En general, los receptores EP_4 se acoplan a proteínas G y median las elevaciones en la concentración de monofosfato de adenosina cíclico ("AMPc"), aunque no participan en otras rutas. La expresión de los receptores de EP_4 se controla mediante varios procesos fisiológicos y patofisiológicos ya que estos receptores participan en la ovulación y fertilización, inducen la formación de los huesos, los factores de señalización de linfocitos T, protegen contra la inflamación intestinal, facilitan la migración y maduración de las células de Langerhans, y median la inflamación de las articulaciones en un modelo de artritis inducida por colágeno, entre otros.

La patente US-6.552.067 enseña el uso de agonistas selectivos de la prostaglandina EP_4 para el tratamiento de métodos para tratar dolencias que se presentan con masa ósea baja, especialmente la osteoporosis, fragilidad, una fractura osteoporótica, un defecto óseo, pérdida de hueso infantil idiopática, pérdida de hueso alveolar, pérdida de hueso mandibular, fractura ósea, osteotomía, pérdida ósea asociada con periodontitis, o recrecimiento protésico en un mamífero.

La patente US-6.586.468 describe que los agonistas de prostaglandina EP_4 pueden ser útiles para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos autoinmunitarios tales como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, síndrome de Sjoegren, artritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, rechazo del injerto posterior al trasplante, asma, formación ósea anómala, muerte de neurocitos, pulmopatía, hepatopatía, hepatitis aguda, nefritis, insuficiencia renal, hipertensión, isquemia miocárdica, síndrome inflamatorio sistémico, dolor inducido por cauterización, septicemia, síndrome hemofagocitosis, síndrome de activación macrofágica, enfermedades de Still, enfermedades de Kawasaki, quemaduras, granuloma sistémico, colitis ulcerosa, enfermedades de Crohn, hipercitoquinemia durante la diálisis y fallo y choque multiorgánico. El documento WO2006004191 describe ciertas amidas heterocíclicas para el tratamiento de determinadas enfermedades tales como el glaucoma.

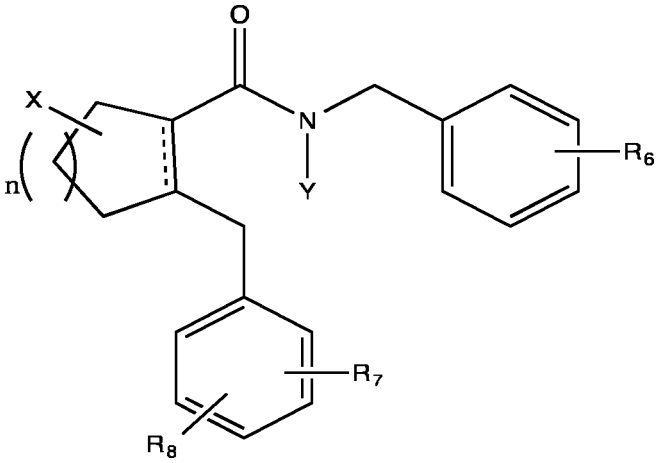
La inflamación intestinal constituye un grupo de enfermedades caracterizadas por inflamación de los intestinos grueso y delgado, y manifiestan síntomas como diarrea, dolor y pérdida de peso. Kabashima y colaboradores enseñan que "EP_4 actúa para mantener la integridad de la mucosa, para suprimir la inmunidad innata, y regular defectivamente la proliferación y la activación de los linfocitos T CD4+. Estos descubrimientos no solo han elucidado los mecanismos de la IBD mediante los AINE, sino también indican el potencial terapéutico de los agonistas selectivos de EP_4 en la prevención y tratamiento de IBD." (Kabashima, y col., The Journal of Clinical Investigation, Abril 2002, Vol. 9, 883-893).

Otras enfermedades diferentes están mediadas por el receptor EP_4, tal como úlceras esofágicas, gastropatía alcohólica, úlceras duodenales, gastroenteropatías inducidas por fármacos antiinflamatorios e isquemia intestinal. Se desean nuevos compuestos para usar en métodos para tratar o prevenir estas enfermedades.

Resumen

La presente invención se refiere en parte a agonistas y antagonistas de EP_4 y a su uso en el tratamiento de una variedad de patologías asociadas con la actividad de los receptores de EP_4 como se define en las reivindicaciones.

La invención incluye compuestos que tienen la siguiente estructura:



o una sal o diastereoisómero o enantiómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

la línea discontinua es un enlace simple o doble;

Y es H o CH_3;

X es cero (lo que significa completamente ausente), uno o dos sustituyentes en el anillo de cicloalcano o cicloalqueno, seleccionados dichos sustituyentes del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_6, hidroxialquilo, arilo, halógeno, cicloalqueno, OR, CF_3, C(O)R, $COCF_3$, $SO_2N(R)_2$, SO_2NH_2, NO_2, y CN;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, o 4;

R es alquilo C_1 - C_6;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, hidroxialquilo, alquilo C_1 - C_6, fenilo o bifenilo;

R_3 es forma selecciona el grupo que consiste en H, $C(O)R_5$, SO_2R_5, alquilo C_1 - C_6;

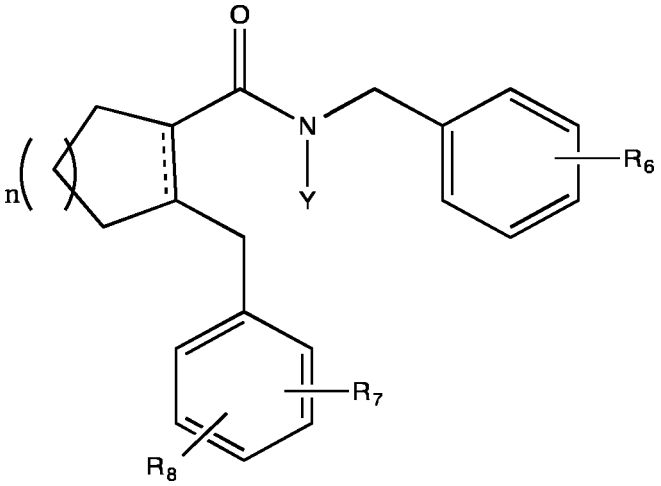
R_5 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo incluido trifluorometilo, arilo o heteroarilo;

R_6 es CO_2H, CH_3, CO_2R_2, CH_2OR_2, $CONR_2R_3$ o tetrazol-5-ilo;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, CF_3, OCH_3; y

R_8 es forma selecciona el grupo que consiste en H y OCH_3.

Otra realización de la invención incluye compuestos que tienen la siguiente estructura:



o una sal o diastereoisómero o enantiómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

la línea discontinua es un enlace simple o doble;

Y es H o CH_3;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, o 4;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_6, hidroxialquilo, fenilo o bifenilo;

R_3 es forma selecciona el grupo que consiste en H, $C(O)R_5$, SO_2R_5, alquilo C_1 - C_6;

R_5 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo incluido trifluorometilo, arilo o heteroarilo;

R_6 es CO_2H, CH_3, CO_2R_2, CH_2OR_2, $CONR_2R_3$ o tetrazol-5-ilo;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, CF_3, OCH_3; y

R_8 es forma selecciona el grupo que consiste en H y OCH_3.

Algunos de los compuestos de la presente invención son diastereoisómeros y, por tanto, tienen actividades muy diferentes, véanse los Ejemplos 9 y 10 y 12 y 13 en la Tabla 1.

Descripción detallada

Se entenderá que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la invención reivindicada. Como se utiliza en la presente memoria, el uso del singular incluye el plural, salvo que se indique lo contrario de forma específica. Como se utiliza en la presente memoria, "o" significa "y/o" salvo que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitativo.

Como se utiliza en la presente memoria, "alcano" se refiere a compuestos que consisten solamente en hidrógeno y carbono, completamente saturados y que contienen solamente enlaces simples.

Como se utiliza en la presente memoria, "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a aproximadamente 100 átomos de carbono. En cualquier momento en que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico, tal como "1 a 100" o "C_1-C_{100}", se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., "alquilo C_1 - $_{100}$" significa que un grupo alquilo puede comprender solo 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta 100 átomos de carbono, aunque el término "alquilo" también incluye casos donde no es designado intervalo numérico de átomos de carbono. Por ejemplo, el término "alquilo " se puede referir a un subintervalo entre C_1–C_{100} (p. ej. C_1–C_6). "Alquilo sustituido" se refiere a restos alquilos que tienen sustituyentes que incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxi, oxo, alcoxi, mercapto, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, nitrona, amino, alquilamino inferior, alquildiamino inferior, amido, azido, -C(O)H, $-C(O)R_9$, $-CH_2OR_9$, -C(O)-, -S-, $-S(O)_2$, -OC(O)-O-, en donde R_9 es H o alquilo inferior, acilo, oxiacilo, carboxilo, carbamato, sulfonilo, sulfonamida, sulfurilo, y similares. Como se utiliza en la presente memoria, "alquilo inferior" se refiere a restos alquilo que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente memoria, "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que están en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 átomos de carbono, y "alquenilo sustituido" se refiere a grupos alquenilo que tienen además uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente. Como se utiliza en la presente memoria, "alquenilo inferior" se refiere a restos alquenilo que tienen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente memoria, "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que están en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 100 átomos de carbono, y "alquinilo sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen además uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente. Como se utiliza en la presente memoria, "alquinilo inferior" se refiere a restos alquinilo que tienen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente memoria, "cicloalquilo" se refiere a restos de alquilo cíclicos (es decir, que contienen anillos) que, típicamente, que contienen en el intervalo de aproximadamente 3 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono, y "cicloalquilo sustituido" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen además uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente.

Como se utiliza en la presente memoria, "arilo" se refiere a grupos aromáticos que tienen en el intervalo de 5 hasta 14 (p. ej. fenilo) átomos de carbono y "arilo sustituido" se refieren a grupos arilo que tienen además uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente.

Como se utiliza en la presente memoria, "arileno" y "heteroarileno" se refieren a un anillo o sistema de anillo de arilo o un anillo o sistema de anillo de heteroarilo que conecta dos partes diferentes de una molécula, es decir, las dos partes están unidas al anillo o sistema de anillo en dos posiciones de anillo distintas. Arileno y heteroarileno pueden estar sustituidos o no sustituidos. Arileno y heteroarileno no sustituidos no tienen sustituyentes diferentes a las dos partes de la molécula que conectan. Arileno y heteroarileno sustituidos tienen sustituyentes además de las dos partes de la molécula que conectan.

Una "cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención (p. ej. profilaxis), o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad. Cuando se indica en referencia a un tratamiento de enfermedad, una "cantidad eficaz" puede denominarse también una "cantidad terapéuticamente eficaz." Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta expresión) significa disminuir la gravedad o la frecuencia del o de los síntomas, o eliminación del o de los síntomas. Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un individuo, tendrá el efecto profiláctico previsto, p. ej., evitar o retardar la presentación (o reaparición) de una enfermedad, trastorno o condición, o reducción de la probabilidad de la presentación (o reaparición) de una enfermedad, trastorno o condición o síntomas de los mismos. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente mediante la administración de una dosis, y puede ocurrir solo después de la administración de una serie de dosis. Por tanto, una cantidad profilácticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones.

Como se utiliza en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a restos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (p. ej., N, O, S, o similares) como parte de la estructura del anillo y que están en el intervalo de 5 hasta 14 átomos totales en la estructura del anillo (es decir, átomos de carbono y heteroátomos). "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que tienen, además, uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Como se utiliza en la presente memoria, "heterocíclico" se refiere a grupos cíclicos (es decir, que contienen anillos) no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (p. ej., N, O, S, o similares) como parte de la estructura del anillo y que están en el intervalo de 3 hasta 14 átomos de carbono y "heterocíclico sustituido" se refiere a grupos heterocíclicos que tienen además uno o más sustituyentes como se ha definido anteriormente.

Como se utiliza en la presente memoria, "halógeno" o "haluro" se refieren a fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro. El "fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro" pueden denominarse, además, "flúor", "cloro", "bromo" o "yodo".

Será evidente para los expertos en la técnica que algunos de los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros asimétricos, de manera que los compuestos pueden existir en formas tanto enantioméricas como diastereoméricas. Salvo que se indique lo contrario específicamente, el alcance de la presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas. Algunos de los compuestos de la invención pueden formar sales con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y dichas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria también están dentro del alcance de la invención.

Como se utiliza en la presente memoria, "diastereoisómeros" son estereoisómeros en los cuales los centros asimétricos son diferentes pero que no son enantiómeros.

En particular, un experto en la técnica reconocerá que aunque la estereoquímica absoluta de un estereoisómero particular (p. ej., un enantiómero o diastereoisómero) de una molécula no se conozca, dicho estereoisómero en particular puede distinguirse del resto de estereoisómeros mediante el uso de otras técnicas (p. ej., polarimetría, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, cromatografía, y otras identificables para el experto en la técnica).

En particular, un método ilustrativo para distinguir estereoisómeros cuando la estereoquímica absoluta de cada estereoisómero no se conoce es la cromatografía, tal como high pressure liquid chromatography (cromatografía líquida de alta presión - HPLC) o thin-layer chromatograph (cromatografía en capa fina - TLC). En particular, dos o más estereoisómeros tales como diastereoisómeros pueden separarse y caracterizarse por sus tiempos de retención y sus valores de R_f, cuya réplica sería de esperar si se utilizan las mismas condiciones cromatográficas (p. ej., caudal, material de columna, fase estacionaria de TLC, sistemas de disolventes/perfiles de gradientes, y otros identificables para el experto en la técnica). En particular, un experto en la técnica será consciente de que, incluso aunque los valores relativos exactos de los tiempos de retención y/o R_f de uno o más estereoisómeros no se repliquen (p. ej., debido a pequeñas variaciones en los parámetros cromatográficos y/o en el equipo cromatográfico), un estereoisómero que tenga un tiempo de retención más corto puede denominarse como "de elución más rápida" y un estereoisómero que tenga un tiempo de retención más largo puede denominarse como "de elución más lenta", y análogamente, un estereoisómero con un valor de R_f más pequeño puede denominarse como de "bajo R_f" y un estereoisómero con un valor de R_f mayor puede denominarse como de "alto R_f".

Un experto en la técnica reconocerá que una vez que dos o más estereoisómeros se han distinguido por una técnica tal como cromatografía (p. ej., HPLC y/o TLC), la estereoquímica absoluta de los estereoisómeros se puede determinar mediante técnicas o combinaciones de técnicas que puede identificar el experto en la técnica (p. ej., cristalografía de rayos x, dicroísmo circular vibracional, resonancia magnética nuclear, síntesis total y otros identificables para el experto en la técnica).

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto precursor y no transmita ningún efecto perjudicial adicional o efectos adversos al sujeto al que se administra y en el contexto en que se administra, en comparación con el compuesto precursor. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o sal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono o polivalente. Son de particular interés los iones inorgánicos, litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas se pueden preparar con aminas, en particular, sales de amonio tales como las mono, di y trialquilaminas o etanolaminas. Las sales también se pueden formar con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable puede formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" también debe entenderse como inclusivo de sales de compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los restos sustituyentes particulares que se encuentran en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o fosforoso y similares, así como a las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturicos y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención pueden contener funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición básicas o ácidas.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito de tratamiento o mejoría de una lesión, patología o afección, incluido cualquier objetivo o parámetro subjetivo, tal como mitigación; remisión; disminución de los síntomas o hacer la lesión, patología o afección más tolerable para el paciente; reducción en la velocidad de degeneración o empeoramiento; hacer el punto final de degeneración menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos; que incluyen los resultados de una exploración física.

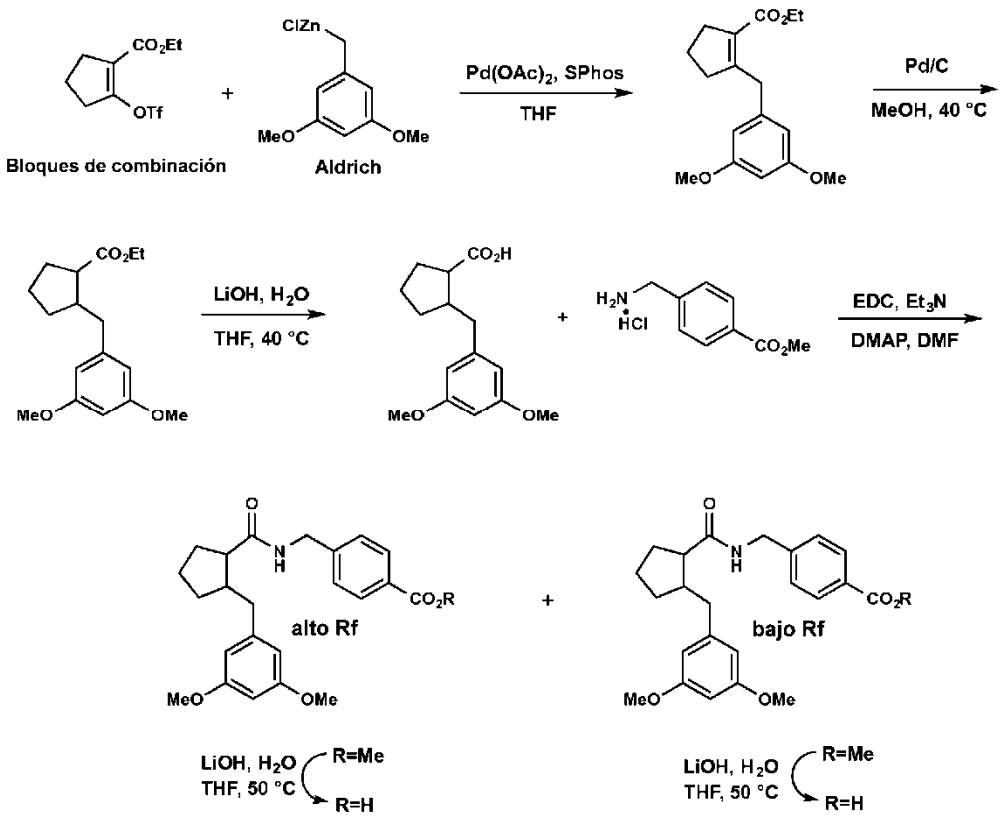
Ejemplos

Los siguientes ejemplos solo pretenden ilustrar la invención y de ninguna manera deben interpretarse como limitativos de la invención.

Procedimientos sintéticos

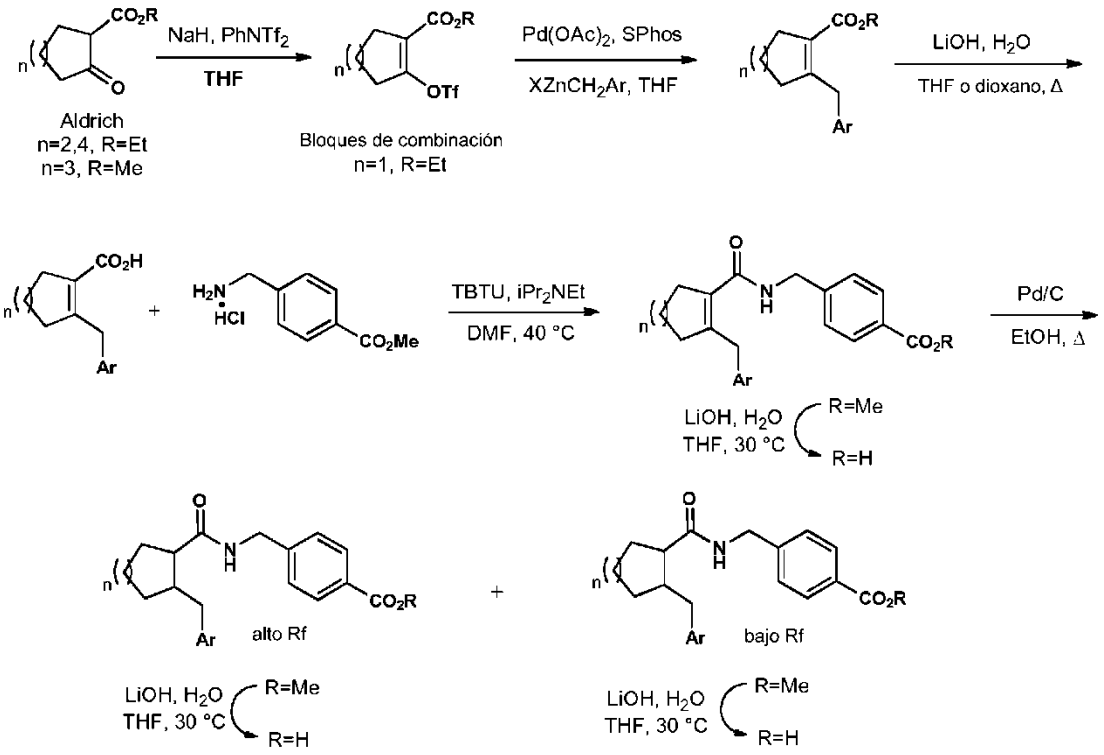
El Esquema 1 definido más adelante detalla una vía de síntesis para el compuesto de la invención descrito en los Ejemplos 1 y 2:

Esquema 1



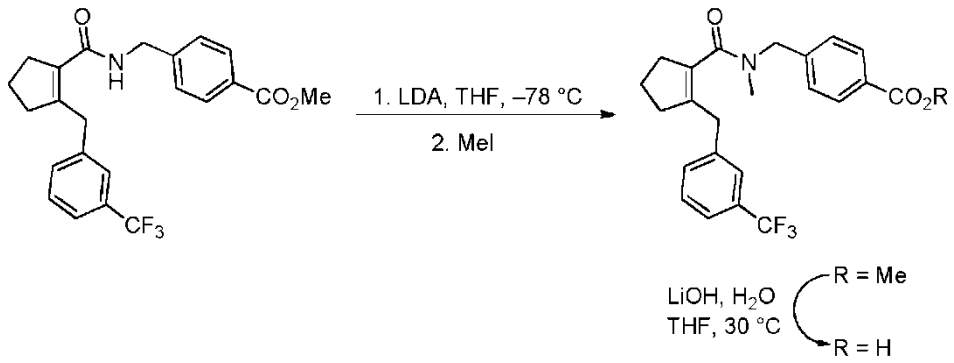
El Esquema 2 definido más adelante detalla una vía de síntesis para los compuestos descritos en los Ejemplos 3-6 y 8-35:

Esquema 2



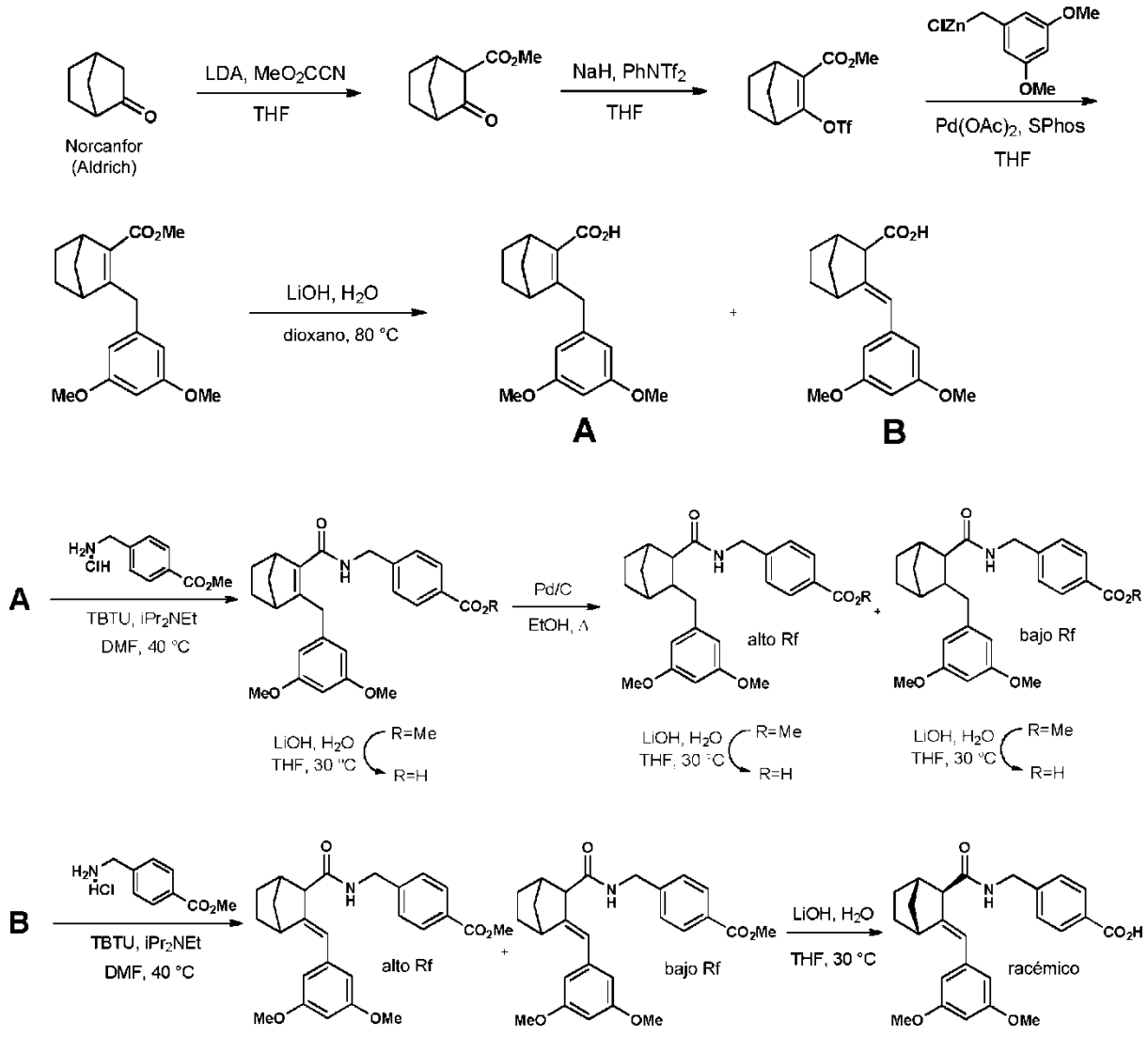
El siguiente esquema (Esquema 3) define una vía de síntesis para los compuestos de la invención descritos en el Ejemplo 7:

Esquema 3



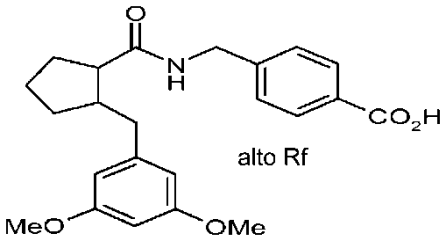
El Esquema 4 definido más adelante detalla una vía de síntesis para el compuesto descrito en los Ejemplos 36-39:

Esquema 4



Ejemplo 1

Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f):



Etapa 1. 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo

Acetato de paladio (3,3 mg, 0,015 mmol) y SPhos (11,8 mg, 0,029 mmol) se añadieron a una solución de 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo (Combiblocks, Inc., 411 mg, 1,43 mmol) en THF (1,43 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y una solución de cloruro de 3,5-dimetoxibencilcinc (Aldrich, 3,4 ml de una solución 0,5 M en THF, 1,7 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3x75 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 40 g, hexanos → EtOAc al 50 % en hexanos, en gradiente), para producir 353 mg (85 %) de 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo.

Etapa 2. 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopentanocarboxilato de etilo

Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 5 mg) a una solución de 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo (100 mg, 0,34 mmol) en metanol (3,4 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno mediante evacuación y recarga con hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se introdujo en un baño a 40 °C y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió y se filtró a través de celita, lavando con un exceso de metanol. El filtrado se concentró al vacío para producir 100 mg (cuant.) de 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxilato de etilo.

Etapa 3. Ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxílico

Una solución acuosa de hidróxido de litio (1,7 ml de una solución 1,0 M, 1,7 mmol) se añadió a una solución de 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxilato de etilo (100 mg, 0,34 mmol) en THF (3,4 ml) en un vial de centelleo. El vial se calentó a 60 °C durante 3 días, después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, después el residuo se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con HCl 1 N (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir 98 mg (cuant.) de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxílico.

Etapa 4. 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

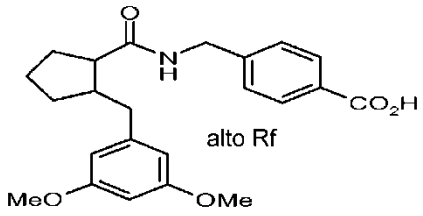
Trietilamina (28 µl, 0,20 mmol), DMAP (56 mg, 0,45 mmol), clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (41 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (50 mg, 0,26 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxílico (52 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml). La mezcla heterogénea se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche, en ese tiempo, la reacción se convirtió en homogénea. La solución de reacción se trató con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 4 g, hexanos → EtOAc, en gradiente), para producir 13 mg (16 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 3,6 mg (4 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 5. Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Una solución acuosa de hidróxido de litio (0,15 ml de una solución 1,0 M, 0,15 mmol) se añadió a una solución de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 13 mg, 0,032 mmol) en THF (0,3 ml) en un vial de 1 dracma (3,5 ml). El vial se calentó a 50 °C durante la noche, después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se eliminó bajo una corriente de nitrógeno, después el residuo se diluyó con agua (0,5 ml), se acidificó con HCl 1 N (0,5 ml) y se extrajo con EtOAc (3x2 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir 11 mg (88 %) del compuesto del título.

Ejemplo 2

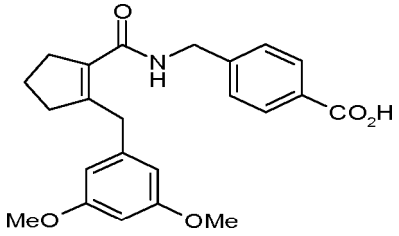
Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f, véase el Ejemplo 1):



Según el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 5, el 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 3,6 mg, 0,009 mmol) se convirtió en 3 mg (86 %) del compuesto del título.

Ejemplo 3

Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. Ácido 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxílico

Una solución acuosa de hidróxido de litio (4,1 ml de una solución 1,0 M, 4,1 mmol) se añadió a una solución de etil 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo (68,7 mg, 0,237 mmol) en THF (4,1 ml). El vial se calentó a 60 °C durante 24 h, después de ese tiempo, el análisis por TLC mostró que la reacción había avanzado poco, si es que lo había hecho. Una segunda parte de hidróxido de litio (351 mg, 8,20 mmol) se añadió a lo anterior, y la mezcla se agitó durante 18 h más a 60 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 4 g, EtOAc al 5 % en hexanos → EtOAc al 60 % en hexanos, en gradiente), para producir 22,5 mg (36 %) de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxílico.

Etapa 2. 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxamido) metil)benzoato de metilo

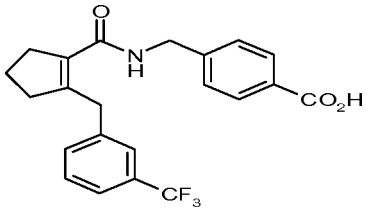
TBTU (Hexafluorborato de *O*-benzotriazol-1-il-*N*,*N*,*N*′,*N*′-tetrametiluronio (28,0 mg, 0,0863 mmol), clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (18,1 mg, 0,0870 mmol) y diisopropilmetilamina (45 µl, 0,26 mmol), se añadieron a una solución de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxílico (22,5 mg, 0,858 mmol) en DMF (0,43 mmol). Después de agitar a 40 °C durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N (2x), NaOH 1 N (2x) y salmuera. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para producir 35 mg (99 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo como un sólido de color blanco.

Etapa 3. Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Agua (363 µl) y una solución acuosa de hidróxido de litio (0,56 ml de una solución 1,0 M, 0,56 ml) se añadieron a una solución de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (11,0 mg, 0,0269 mmol) en THF (0,75 ml). Después de agitar a 30 °C durante 18 h, la mezcla se enfrió, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 4 g, EtOAc al 30 % en hexanos → EtOAc al 60 % en hexanos (ambos disolventes contenían AcOH al 0,5 %), en gradiente), para producir 5,9 mg (55 %) del compuesto del título.

Ejemplo 4

Ácido 4-((2-(3-(Trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. 2-(3-(Trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo

Acetato de paladio (3,1 mg, 0,014 mmol) y SPhos (10,9 mg, 0,0258 mmol) se añadieron a una solución de 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo (Combiblocks, Inc., 380 mg, 1,25 mmol) en THF (1,3 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min, y una solución de cloruro de 3-trifluormetilbencilcinc (Aldrich, 3,1 ml de una solución 0,5 M en THF, 1,6 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 40 g, hexanos → EtOAc al 15 % en hexanos, en gradiente), para producir 342 mg (92 %) de 2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo.

Etapa 2. Ácido 2-(3-(Trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxílico

Una solución acuosa de hidróxido de litio (6,5 ml de una solución 3,0 M, 20 mmol) se añadió a una solución de 2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo (111 mg, 0,373 mmol) en 1,4-dioxano (6,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, EtOAc al 5 % en hexanos → EtOAc al 40 % en hexanos, en gradiente), para producir 83,1 mg (83 %) de ácido 2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxílico.

Etapa 3. 4-((2-(3-(Trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido) metil)benzoato de metilo

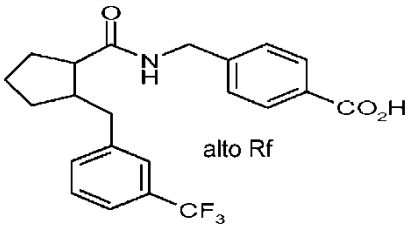
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxílico (81,7 mg, 0,302 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (63,1 mg, 0,304 mmol) se convirtieron en 126 mg (cuant.) de 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(3-(Trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (10,4 mg, 0,0249 mmol) se convirtió en 6,8 mg (68 %) del compuesto del título.

Ejemplo 5

Ácido 4-((2-(3-(Trifluorometil)bencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f, véase el Ejemplo 4):



Etapa 1. 4-((2-(3-(Trifluorometil)bencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

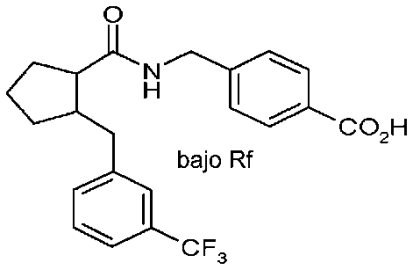
Se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 8,7 mg) se añadió a una solución de 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (47,9 mg, 0,115 mmol) en etanol (1,7 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno mediante evacuación y recarga con hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se introdujo en un baño a 40 °C y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche. A continuación, la mezcla se enfrió y se filtró a través de celita, lavando con un exceso de etanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 4 g, EtOAc al 20 % en hexanos → EtOAc al 50 % en hexanos, en gradiente), para producir 30,5 mg (63 %) de 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 13,8 mg (29 %) de 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil) ciclopentanocarboxamido) metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 17,2 mg, 0,0410 mmol) se convirtió en 8,2 mg (49 %) del compuesto del título.

Ejemplo 6

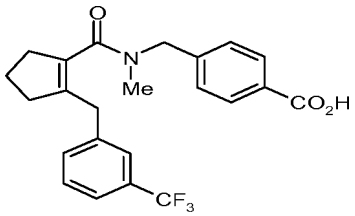
Ácido 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f, véase el Ejemplo 5):



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopentanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 5,9 mg, 0,014 mmol) se convirtió en 2,6 mg (46 %) del compuesto del título.

Ejemplo 7

Ácido 4-((N-Metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. 4-((N-Metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

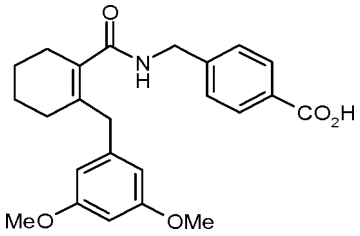
Una solución de diisopropilamida de litio (0,09 ml de una solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,2 mmol) se añadió a una solución a -78 °C de 4-((2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (véase el Ejemplo 4, 64,5 mg, 0,155 mmol) en THF (1,0 ml). Después de 20 min a -78 °C, yodometano (0,10 ml de una solución 2,0 M en t-butil éter, 0,20 mmol) se añadió a lo anterior. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, EtOAc al 20 % en hexanos → EtOAc al 50 % en hexanos, en gradiente), para producir 46,6 mg (70 %) de 4-((N-metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo, que aparece como una relación de rotámeros de amida 3:2.

Etapa 2. Ácido 4-((N-Metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((N-metil-2-(3-(trifluorometil)bencil)ciclopent-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (10,0 mg, 0,0232 mmol) se convirtió en 4,8 mg (50 %) del compuesto del título.

Ejemplo 8

Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. 2-(((Trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Hidruro de sodio (60 % en peso en aceite, 228 mg, 5,70 mmol) se añadió a una solución a 0 °C de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (888 mg, 4,96 mmol) en THF (25 ml). Después de 40 min a 0 °C, N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (2,14 g, 5,93 mmol) se añadió a lo anterior y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 120 g, hexanos → EtOAc al 25 % en hexanos, en gradiente), para producir 879 mg (59 %) de 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo.

Etapa 2. 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Acetato de paladio (2,8 mg, 0,012 mmol) y SPhos (10,1 mg, 0,0239 mmol) se añadieron a una solución de 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (293 mg, 0,967 mmol) en THF (1,0 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min y una solución de cloruro de 3,5-dimetoxibencilcinc (Aldrich, 2,3 ml de una solución 0,5 M en THF, 1,2 mmol) se añadió gota a gota. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 24 g, hexanos → EtOAc al 25 % en hexanos, en gradiente), para producir 194 mg (66 %) de 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo.

Etapa 3. Ácido 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (189 mg, 0,619 mmol) se convirtió en 122 mg (72 %) de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico.

Etapa 4. 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

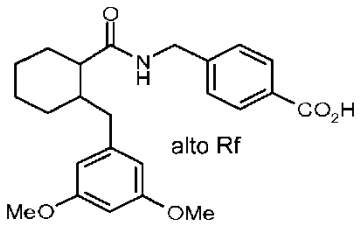
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico (120 mg, 0,435 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (90,6 mg, 0,436 mmol) se convirtieron en 188 mg (cuant.) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 5. Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (11,4 mg, 0,0269 mmol) se convirtió en 5,0 mg (45 %) del compuesto del título.

Ejemplo 9

Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f):



Etapa 1. 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

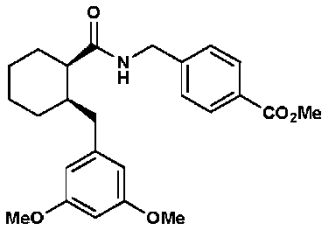
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato metilo (42,9 mg, 0,101 mmol) se convirtió en 25,0 mg (58 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 14,0 mg (33 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

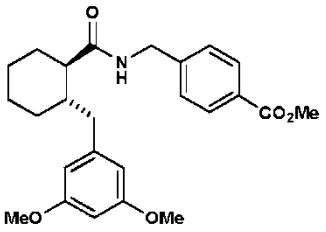
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 24,3 mg, 0,0571 mmol) se convirtió en 14,8 mg (63 %) del compuesto del título.

Asignaciones estereoquímicas

Los dos diastereoisómeros aislados en el Ejemplo 9, etapa 1 [4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f)] se analizaron en un experimento de RMN ROESY para determinar su estereoquímica relativa. Basándose en las potenciaciones observadas, se determinó que el diastereoisómero de alto R_f tenía una disposición en cis de los grupos colgantes del núcleo de ciclohexano, y que el diastereoisómero de bajo R_f tenía una disposición en trans de los grupos colgantes del núcleo de ciclohexano (véase la Figura 1 a continuación). Se espera que esta asignación contenga todos los conjuntos de diastereoisómeros descritos en la presente memoria, sin embargo, un experto en la técnica puede determinar la estereoquímica absoluta y/o relativa mediante el uso de técnicas rutinarias conocidas en la técnica (p. ej., RMN ROESY).



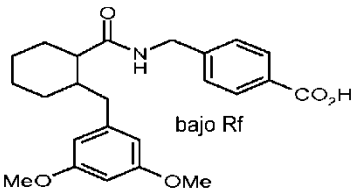
alto Rf, cis



bajo Rf, trans

Ejemplo 10

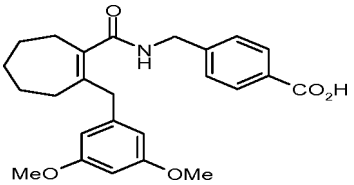
Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f, véase el Ejemplo 9):



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 13,7 mg, 0,0322 mmol) se convirtió en 5,8 mg (44 %) del compuesto del título.

Ejemplo 11

Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. 2-(((Trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 1, el 2-oxocicloheptanocarboxilato de metilo (797 mg, 4,64 mmol) se convirtió en 621 mg (44 %) de 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 80 g, hexanos → EtOAc al 25 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 2. 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo (256 mg, 0,846 mmol) se convirtió en 167 mg (65 %) de 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo.

Etapa 3. Ácido 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo (167 mg, 0,549 mmol) se convirtió en 137 mg (86 %) de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxílico.

Etapa 4. 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

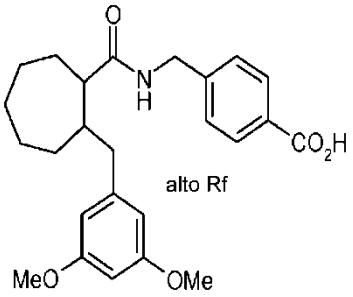
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxílico (124 mg, 0,427 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (89,2 mg, 0,429 mmol) se convirtieron en 189 mg (cuant.) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 5. Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (8,6 mg, 0,020 mmol) se convirtió en 2,3 mg (28 %) del compuesto del título.

Ejemplo 12

Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f, véase el Ejemplo 11):



Etapa 1. 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido) metil)benzoato de metilo

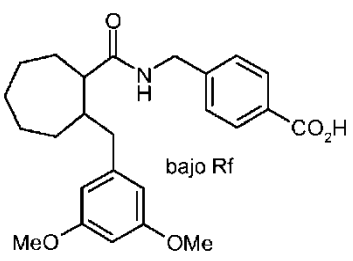
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclohept-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (41,6 mg, 0,0951 mmol) se convirtió en 25,0 mg (62 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido)metil) benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 9,6 mg (23 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 23,8 mg, 0,0541 mmol) se convirtió en 15,3 mg (67 %) del compuesto del título.

Ejemplo 13

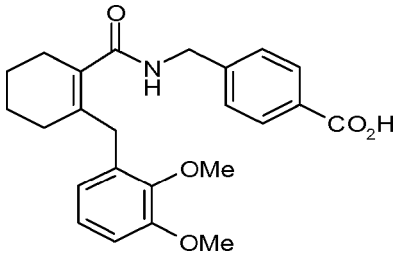
Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f, véase el Ejemplo 12):



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)cicloheptanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 9,5 mg, 0,022 mmol) se convirtió en 3,3 mg (36 %) del compuesto del título.

Ejemplo 14

Ácido 4-((2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. 2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (193 mg, 0,64 mmol) y cloruro de 2,3-dimetoxibencilcinc (Rieke Metals, 1,5 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,75 mmol) se convirtieron en 123 mg (63 %) de 2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 25 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 2. Ácido 2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (120 mg, 0,395 mmol) se convirtió en 66,6 mg (61 %) de ácido 2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico.

Etapa 3. 4-((2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

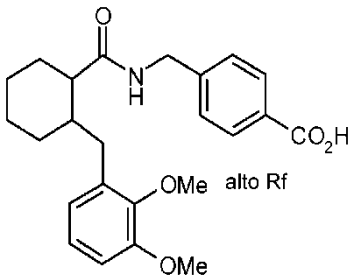
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, ácido 2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico (64,8 mg, 0,234 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (49 mg, 0,235 mmol) se convirtieron en 103 mg (cuant.) de 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (12,0 mg, 0,0283 mmol) se convirtió en 5,4 mg (47 %) del compuesto del título.

Ejemplo 15

Ácido 4-((2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f):



Etapa 1. 4-((2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

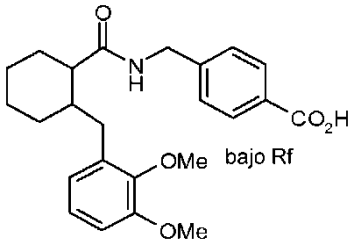
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato metilo (38,8 mg, 0,0916 mmol) se convirtió en 20,1 mg (52 %) de 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 15,0 mg (39 %) de 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 20,1 mg, 0,0472 mmol) se convirtió en 11,2 mg (58 %) del compuesto del título.

Ejemplo 16

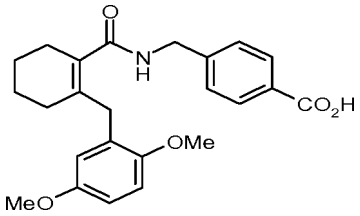
Ácido 4-((2-(2,3-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f, véase el Ejemplo 14):



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2,3-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 15,0 mg, 0,0353 mmol) se convirtió en 6,4 mg (44 %) del compuesto del título.

Ejemplo 17

Ácido 4-((2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. 2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (193 mg, 0,637 mmol) y cloruro de 2,5-dimetoxibencilcinc (Rieke Metals, 1,5 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,75 mmol) se convirtieron en 142 mg (73 %) de 2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 25 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 2. Ácido 2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (137 mg, 0,450 mmol) se convirtió en 73,5 mg (59 %) de ácido 2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico.

Etapa 3. 4-((2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

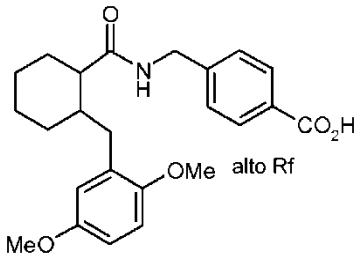
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, ácido 2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico (71,9 mg, 0,260 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (54,0 mg, 0,260 mmol) se convirtieron en 110 mg (cuant.) de 4-((2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (10,3 mg, 0,0243 mmol) se convirtió en 5,8 mg (58 %) del compuesto del título.

Ejemplo 18

Ácido 4-((2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f):



Etapa 1. 4-((2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido) metil)benzoato de metilo

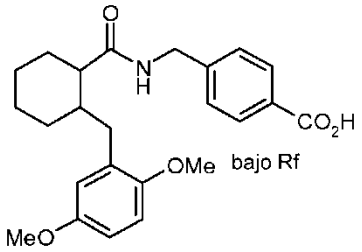
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, 4-((2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (40,3 mg, 0,0952 mmol) se convirtió en 21,0 mg (52 %) de 4-((2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 13,8 mg (34 %) de 4-((2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 20,0 mg, 0,0470 mmol) se convirtió en 6,7 mg (35 %) del compuesto del título.

Ejemplo 19

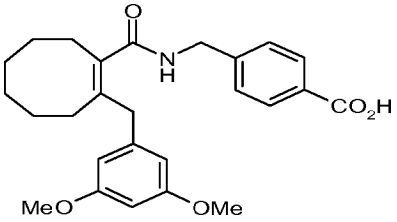
Ácido 4-((2-(2,5-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f, véase el Ejemplo 18):



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2,5-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 13,8 mg, 0,0324 mmol) se convirtió en 5,4 mg (41 %) del compuesto del título.

Ejemplo 20

Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxamido)metil)benzoico:



Etapa 1. 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclooct-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 1, el 2-oxociclooctanecarboxilato de etilo (Aldrich, 829 mg, 4,06 mmol) se convirtió en 497 mg (37 %) de 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclooct-1-enocarboxilato de etilo.

Etapa 2. 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (224 mg, 0,679 mmol) y el cloruro de 3,5-dimetoxibencilcinc (Aldrich, 1,6 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,80 mmol) se convirtieron en 98,4 mg (44 %) de 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxilato de etilo.

Etapa 3. Ácido 2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxilato de etilo (94,8 mg, 0,285 mmol), con agitación a 80 °C, se convirtió en 20,7 mg (24 %) de ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxílico, junto con 60,0 mg (63 %) del éster inicial.

Etapa 4. 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

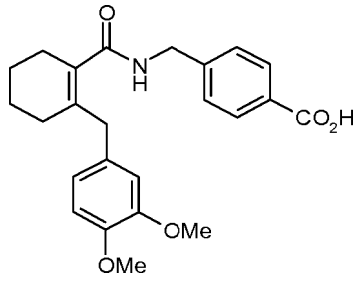
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 2-(3,5-dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxílico (62,3 mg, 0,205 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (42,7 mg, 0,205 mmol) se convirtieron en 85,8 mg (93 %) de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 5. Ácido 4-((2-(3,5-Dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(3,5-dimetoxibencil)ciclooct-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (11,1 mg, 0,0246 mmol) se convirtió en 5,7 mg (53 %) del compuesto del título.

Ejemplo 21

Ácido 4-((2-(3,4-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico



Etapa 1. 2-(3,4-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (198 mg, 0,654 mmol) y cloruro de 3,4-dimetoxibencilcinc (Rieke Metals, 1,6 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,80 mmol) se convirtieron en 122 mg (61 %) de 2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 20 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 2. Ácido 2-(3,4-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (120 mg, 0,393 mmol) se convirtió en 92 mg (85 %) de ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico.

Etapa 3. 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

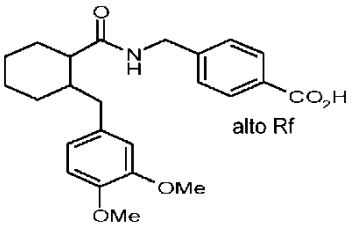
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, ácido 2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico (92 mg, 0,33 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (69 mg, 0,33 mmol) se convirtieron en 131 mg (93 %) de 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(3,4-Dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, de 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (11,2 mg, 0,0264 mmol) se convirtió en 4,3 mg (40 %) del compuesto del título.

Ejemplo 22

Ácido 4-((2-(3,4-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)



Etapa 1. 4-((2-(3,4-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

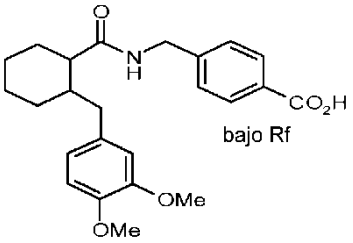
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (40 mg, 0,095 mmol) se convirtió en 27,5 mg (68 %) de 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 10,9 mg (27 %) de 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(3,4-Dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 27,5 mg, 0,0646 mmol) se convirtió en 16,1 mg (61 %) del compuesto del título.

Ejemplo 23

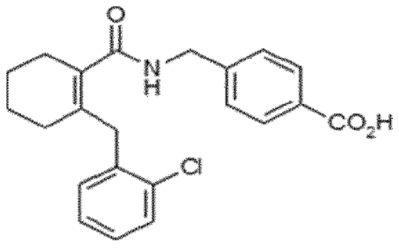
Ácido 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f, véase el Ejemplo 22)



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3,4-dimetoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 10,4 mg, 0,0244 mmol) se convirtió en 4,1 mg (41 %) del compuesto del título.

Ejemplo 24

Ácido 4-((2-(2-Clorobencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico



Etapa 1. 2-(2-Clorobencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (300 mg, 0,993 mmol) y el cloruro de 2-clorobencilcinc(II) (Aldrich, 2,4 ml de una solución 0,5 M en THF, 1,2 mmol) se convirtieron en 144 mg (52 %) de 2-(2-clorobencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo de tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 24 g, hexanos → EtOAc al 15 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 2. Ácido 2-(2-Clorobencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(2-clorobencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (55 mg, 0,197 mmol) se convirtió en 42,4 mg (86 %) de ácido 2-(2-clorobencil)ciclohex-1-enocarboxílico tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 4 g, hexanos → EtOAc al 35 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 3. 4-((2-(2-Clorobencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

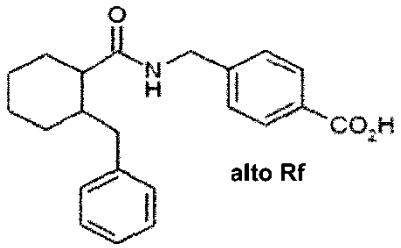
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 2-(2-clorobencil)ciclohex-1-enocarboxílico (41 mg, 0,16 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (34 mg, 0,16 mmol) se convirtieron en 64 mg (99 %) de 4-((2-(2-clorobencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(2-Clorobencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2-clorobencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (9,4 mg, 0,0236 mmol) se convirtió en 4,0 mg (44 %) del compuesto del título.

Ejemplo 25

Ácido 4-((2-Bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)



alto Rf

Etapa 1. 4-((2-Bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

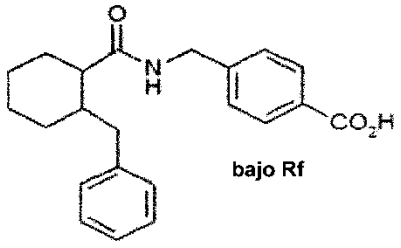
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((2-(2-clorobencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (47 mg, 0,12 mmol) se convirtió en 26,6 mg (62 %) de 4-((2-bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 9,3 mg (22 %) de 4-((2-bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f). No se aisló producto que contuviera el sustituyente de cloro inicial.

Etapa 2. Ácido 4-((2-Bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 26,6 mg, 0,0728 mmol) se convirtió en 18,7 mg (73 %) del compuesto del título.

Ejemplo 26

Ácido 4-((2-Bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f)

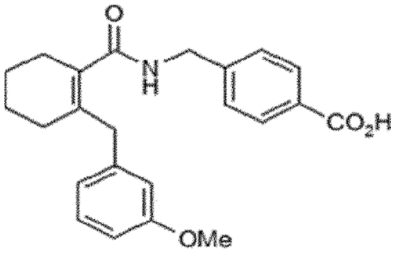


bajo Rf

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-bencilciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 9,3 mg, 0,0254 mmol) se convirtió en 4,5 mg (50 %) del compuesto del título.

Ejemplo 27

Ácido 4-((2-(3-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico



Etapa 1. 2-(3-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (190 mg, 0,628 mmol) y cloruro de 3-metoxibencilcinc(II) (Rieke Metals, 1,5 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,75 mmol) se convirtieron en 152 mg de 2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo contaminado con el material inicial de triflato tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 15 % en hexanos, en gradiente). El rendimiento estimado del producto deseado, teniendo en cuenta la impureza según un análisis RMN 1H, es de aproximadamente 115 mg (~ 67 %).

Etapa 2. Ácido 2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (152 mg del material impuro de la etapa 1, ~ 0,42 mmol) se convirtió en 86,4 mg (~ 84 %) de ácido 2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 35 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 3. 4-((2-(3-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

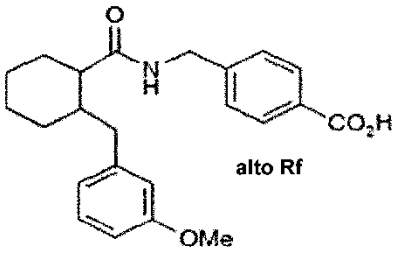
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico (83 mg, 0,34 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (70 mg, 0,34 mmol) se convirtieron en 136 mg (cuant.) de 4-((2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(3-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (8,3 mg, 0,021 mmol) se convirtió en 2,9 mg (36 %) del compuesto del título.

Ejemplo 28

Ácido 4-((2-(3-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)



Etapa 1. 4-((2-(3-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

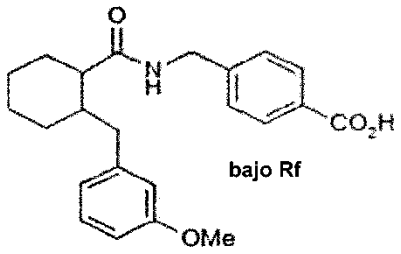
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((2-(3-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (37 mg, 0,094 mmol) se convirtió en 15 mg (40 %) de 4-((2-(3-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 7,2 mg (19 %) de 4-((2-(3-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(3-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 15 mg, 0,038 mmol) se convirtió en 8,2 mg (57 %) del compuesto del título.

Ejemplo 29

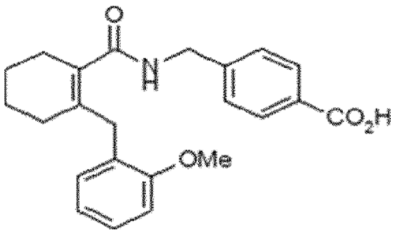
Ácido 4-((2-(3-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f)



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(3-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 7,2 mg, 0,018 mmol) se convirtió en 2,9 mg (42 %) del compuesto del título.

Ejemplo 30

Ácido 4-((2-(2-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico



Etapa 1. 2-(2-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (190 mg, 0,628 mmol) y cloruro de 2-metoxibencilcinc(II) (Rieke Metals, 1,5 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,75 mmol) se convirtieron en 160 mg de 2-(2-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo contaminado con el material inicial de triflato tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 15 % en hexanos, en gradiente). El rendimiento estimado del producto deseado, teniendo en cuenta la impureza según un análisis RMN 1H, es de aproximadamente 119 mg (~ 69 %).

Etapa 2. Ácido 2-(2-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(2-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (160 mg del material impuro de la etapa 1, ~ 0,42 mmol) se convirtió en 84 mg (~ 81 %) de ácido 2-(2-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 35 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 3. 4-((2-(2-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

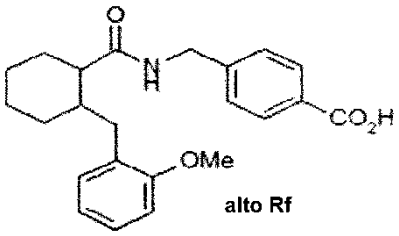
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 2-(2-metoxibencil)ciclohex-l-enocarboxílico (80 mg, 0,33 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (68 mg, 0,33 mmol) se convirtieron en 121 mg (94 %) de 4-((2-(2-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(2-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (10,3 mg, 0,0262 mmol) se convirtió en 4,5 mg (45 %) del compuesto del título.

Ejemplo 31

Ácido 4-((2-(2-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)



Etapa 1. 4-((2-(2-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

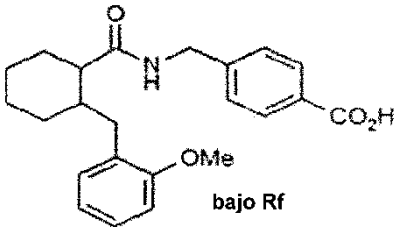
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((2-(2-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (40 mg, 0,10 mmol) se convirtió en 18,8 mg (47 %) de 4-((2-(2-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 13,5 mg (34 %) de 4-((2-(2-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(2-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 18,8 mg, 0,0475 mmol) se convirtió en 8,9 mg (49 %) del compuesto del título.

Ejemplo 32

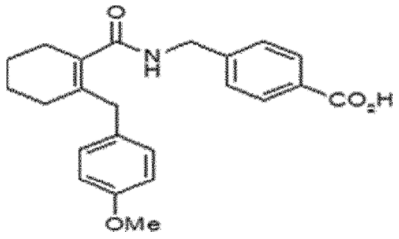
Ácido 4-((2-(2-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f)



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(2-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 13,5 mg, 0,0341 mmol) se convirtió en 7,2 mg (55 %) del compuesto del título.

Ejemplo 33

Ácido 4-((2-(4-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico



Etapa 1. 2-(4-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (199 mg, 0,659 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilcinc(II) (Rieke Metals, 1,6 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,80 mmol) se convirtieron en 156 mg de 2-(4-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo contaminado con el material inicial de triflato tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 15 % en hexanos, en gradiente). El rendimiento estimado del producto deseado, teniendo en cuenta la impureza según un análisis RMN 1H, es de aproximadamente 135 mg (~ 75 %).

Etapa 2. Ácido 2-(4-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 2-(4-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo (156 mg del material impuro de la etapa 1, ~ 0,49 mmol) se convirtió en 98 mg (~ 81 %) de ácido 2-(4-

metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 35 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 3. 4-((2-(4-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo

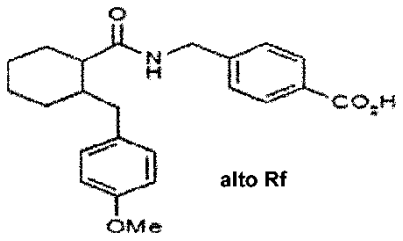
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 2-(4-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxílico (96,3 mg, 0,39 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (81,3 mg, 0,39 mmol) se convirtieron en 153 mg (99 %) de 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 4. Ácido 4-((2-(4-Metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohex-1-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (10,6 mg, 0,0269 mmol) se convirtió en 5,6 mg (55 %) del compuesto del título.

Ejemplo 34

Ácido 4-((2-(4-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)



Etapa 1. 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo

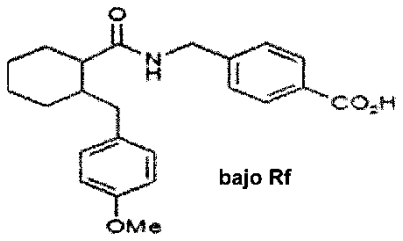
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohex-l-enocarboxamido)metil)benzoato de metilo (40 mg, 0,10 mmol) se convirtió en 26,1 mg (65 %) de 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f) y 10,1 mg (25 %) de 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(4-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 25,7 mg, 0,065 mmol) se convirtió en 15,9 mg (64 %) del compuesto del título.

Ejemplo 35

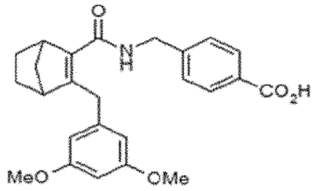
Ácido 4-((2-(4-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f)



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((2-(4-metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, 9,8 mg, 0,0248 mmol) se convirtió en 3,2 mg (34 %) del compuesto del título.

Ejemplo 36

Ácido 4-((3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)metil)benzoico



Etapa 1. 3-Oxobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo

Una solución de diisopropilamida de litio (2,3 ml de una solución 2,0 M en THF, 4,6 mmol) se añadió a una solución a -78 °C de norcanfor (Aldrich, 459 mg, 4,08 mmol) en THF (23,5 ml). Después de 15 min a -78 °C, una solución de cianoformiato de metilo (421 mg, 4,90 mmol) en THF (1 ml + 1 ml de enjuagado) se añadió a lo anterior. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo bruto resultante se purificó en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 40 g, EtOAc al 10 % en hexanos → EtOAc al 30 % en hexanos, en gradiente), para producir 572 mg (83 %) de 3-oxobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo.

Etapa 2. 3-(((Trifluorometil)sulfonil)oxi)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 1, el 3-oxobiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (446 mg, 2,65 mmol) se convirtió en 316 mg (40 %) de 3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo.

Etapa 3. 3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo

Según el procedimiento del Ejemplo 8, etapa 2, el 3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo (160 mg, 0,533 mmol) y cloruro de 3,5-dimetoxibencilcinc(II) (Aldrich, 1,3 ml de una solución 0,5 M en THF, 0,65 mmol) se convirtieron después de 3 días en agitación a temperatura ambiente en 99 mg (61 %) de 3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 15 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 4. Ácido 3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxílico

Según el procedimiento del Ejemplo 4, etapa 2, el 3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxilato de metilo (98 mg, 0,32 mmol) se convirtió en 31,4 mg (34 %) de ácido 3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxílico y 60,5 mg (65 %) de ácido (E)-3-(3,5-dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (como una mezcla de 2 estereoisómeros) tras purificación en una máquina Teledyne-Isco Combiflash (columna de oro de 12 g, hexanos → EtOAc al 35 % en hexanos, en gradiente).

Etapa 5. 4-((3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo

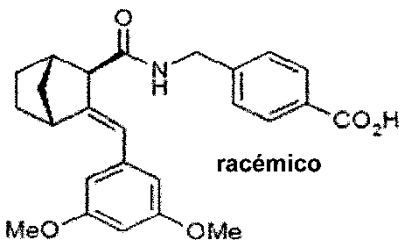
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido 3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]-2-eno-2-carboxílico (31,4 mg, 0,109 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (22,8 mg, 0,11 mmol) se convirtieron en 47 mg (cuant.) de 4-((3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo.

Etapa 6. Ácido 4-((3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)metil)benzoico

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo (9,2 mg, 0,021 mmol) se convirtió en 4,0 mg (45 %) del compuesto del título.

Ejemplo 37

Ácido 4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoico (racémico)



Etapa 1. (E)-4-((3-(3,5-Dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo

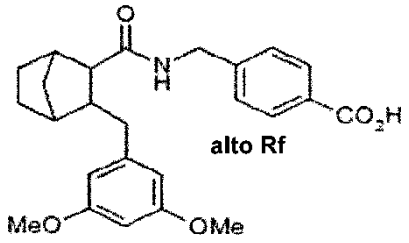
Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 2, el ácido (E)-3-(3,5-dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (mezcla de 2 estereoisómeros, 60,5 mg, 0,210 mmol) y el clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (43,6 mg, 0,210 mmol) se convirtieron en 43,4 mg (48 %) de 4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo racémico y 23,3 mg (26 %) de 4-(((1S,2S,4R,E)-3-(3,5-dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo racémico.

Etapa 2. Ácido 4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-Dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoico (racémico)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo racémico (8,4 mg, 0,019 mmol) se convirtió en 3,1 mg (39 %) del compuesto del título. Usando las mismas condiciones, el 4-(((1S,2S,4R,E)-3-(3,5-dimetoxibencilideno)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo racémico (el otro diastereoisómero de la etapa anterior, 6,5 mg, 0,014 mmol) produjo 1,2 mg (19 %) del mismo producto del título.

Ejemplo 38

Ácido 4-((3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)



Etapa 1. 4-((3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo

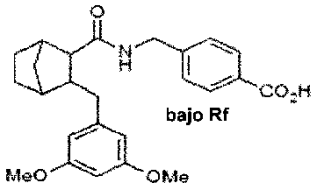
Según el procedimiento del Ejemplo 5, etapa 1, el 4-((3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]hept-2-eno-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo (40 mg, 0,092 mmol) se convirtió en 32 mg (80 %) de 4-((3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, supuestamente 1 isómero cis racémico) y 3,8 mg (10 %) de 4-((3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, mezcla de 3 isómeros, supuestamente el otro isómero cis racémico y 2 isómeros trans).

Etapa 2. Ácido 4-((2-(4-Metoxibencil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de alto R_f)

Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de alto R_f, 10,4 mg, 0,0238 mmol) se convirtió en 7,1 mg (70 %) del compuesto del título.

Ejemplo 39

Ácido 4-((3-(3,5-Dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoico (derivado del éster diastereoisómero de bajo R_f)



Según el procedimiento del Ejemplo 3, etapa 3, el 4-((3-(3,5-dimetoxibencil)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo (diastereoisómero de bajo R_f, mezcla de 3 isómeros, 3,8 mg, 0,0087 mmol) se convirtió en 1,4 mg (38 %) del compuesto del título, aún como mezcla de 3 isómeros.

Datos biológicos

Datos de la unión

Los datos de los estudios realizados de unión y actividad sobre los compuestos de la invención se llevaron a cabo como se describe en la patente US-7.427.685.

Datos de unión de K_i

Se llevaron a cabo experimentos de unión por competición en un medio que contenía una solución salina equilibrada de Hank, Hepes 20 mM, pH 7,3, membranas (~60 µg de proteína) o 2×10^5 células derivadas de células HEK 293 que expresaban de forma estable los receptores de EP_2 humanos, [^{3}H]PGE2 (10 nM) y diversas concentraciones de los compuestos de ensayo en un volumen total de 300 µl. Se incubaron las mezclas de reacción a 23 °C durante 60 min, y se filtraron sobre filtros GF IB de Whatman al vacío. Se lavaron los filtros tres veces con 5 ml de tampón enfriado en hielo que contenía Tris/HCl 50 mM (pH 7,3). No se estimó unión específica en presencia de PERG2 sin marcar en exceso (10 µM). Los datos de la unión se ajustaron al modelo de unión para una única clase de sitio de unión, usando un análisis de regresión no lineal. Los valores de la CI_{50} obtenidos de esta manera se convirtieron a K_i utilizando la ecuación de $K_i=(CI_{50}/(1+[L]/K_D)$ donde [L] representa la concentración de PGE2 (10 nM) y K_D la constante de disociación para [^{3}H]PGE2 en los receptores de EP_2 humanos (40 nM).

Unión del radioligando

Células que expresaban de forma estable los receptores de EP_1, EP_2, EP_4, y FP

Células HEK-293 que expresaban de forma estable el receptor de FP humano o de EP de felino, o los receptores de EP_1, EP_2, o EP_4 se lavaron con el tampón TME, se rascaron de la parte inferior de los matraces, y se homogeneizaron durante 30 s utilizando un polytron PT 10/35 de Brinkman. Se añadió tampón TME hasta conseguir un volumen final de 40 ml en los tubos de centrífuga (la composición de TME es una base TRIS 100 mM, $MgCl_2$ 20 mM, EDTA 2 M; Se añadió ION HCl hasta conseguir un pH de 7,4).

El homogenato celular se centrifugó a 19000 rpm durante 20 min a 4 °C usando un rotor Ti-60 de Beckman. El aglomerado resultante se resuspendió en tampón TME para dar una concentración final de proteína de 1 mg/ml, como se determina mediante un ensayo Biorad. Se llevaron a cabo los ensayos de competición por la unión del radioligando frente a [^{3}H-]17-fenil $PGF_{2\alpha}$ (5 nM) en un volumen de 100 µl durante 60 min. Las reacciones de la unión se iniciaron añadiendo fracciones de membrana plasmática. Se terminó la reacción mediante la adición de 4 ml de tampón TRIS-HCl enfriado en hielo y filtración rápida a través de filtros GF/B de fibra de vidrio utilizando un recogedor de células Brandel. Los filtros se lavaron 3 veces con tampón enfriado en hielo y secado al horno durante una hora.

Se usó [^{3}H-] PGE_2 (actividad específica 180 Ci mmol) como radioligando para los receptores EP. Se empleó [^{3}H] 17-fenil $PGF_{2\alpha}$ en los estudios de unión al receptor de FP. Los estudios de unión que utilizan los receptores de EP_1, EP_2, EP_4 y FP se llevaron a cabo por duplicado en al menos tres experimentos diferentes. Se usó un volumen de ensayo de 200 µl. Las incubaciones fueron durante 60 min a 25 °C y se terminaron mediante la adición de 4 ml de TRIS-HCl 50 mM enfriado en hielo, seguido por una filtración rápida a través de filtros GF/B de Whatman y tres lavados de 4 ml adicionales en un recogedor celular (Brandel). Se llevaron a cabo estudios de competición usando una concentración final de 5 nM de [^{3}H]-PGE_2, o 5 nM de [^{3}H] 17-fenil $PGF_{2\alpha}$ y se determinó la unión no específica con 10^{-5} M PGE_2sin marcar, o 17-fenil $PGF_{2\alpha}$, según el subtipo de receptor estudiado.

Métodos para los Estudios FLIPR™

(a) Cultivos celulares

Células HEK-293 (EBNA), que expresan de forma estable un tipo o subtipo de receptores de la prostaglandina humana recombinantes (receptores de la prostaglandina expresados: hDP/Gqs5; hEP_1; hEP_2/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP_4/Gqs5; hFP; hIP; hTP), se cultivaron en placas de cultivo de 100 mm en medio DMEM con un alto contenido en glucosa que contenía suero de feto de bovino al 10 %, glutamina 2 mM, 250 µg/ml geneticina (G418) y 200 µg/ml de higromicina B como marcadores de selección, y 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomicina y 0,25 µg/ml de anfotericina B.

(b) Estudios de la señalización del calcio en el FLIPR™

Las células se sembraron a una densidad de 5×10^4 células por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo transparente de pared negra revestida de Poli-D-lisina Biocoat®, (Becton-Dickinson) y se dejaron unir durante la noche en una estufa incubadora a 37 °C. A continuación, las células se lavaron dos veces con tampón HBSS-HEPES (solución salina equilibrada de Hanks sin bicarbonato y rojo fenol, HEPES 20 mM, pH 7,4) utilizando un lavador de placas Denley Cellwash (Labsystems). Tras 45 minutos de carga de colorante en la oscuridad, utilizando el colorante Fluo-4 AM sensible al calcio a una concentración final de 2 µM, las placas se lavaron cuatro veces con tampón HBSS-HEPES para eliminar el colorante en exceso dejando 100 µl en cada pocillo. Las placas se reequilibraron a 37 °C durante unos pocos minutos.

Se excitaron las células con un láser de argón a 488 nm, y se midió la emisión a través de un filtro de emisión de una anchura de banda de 510-570 nm (FLIPR™, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se añadió la solución farmacológica en un volumen de 50 µl a cada pocillo para dar la concentración final deseada. Se registró el aumento máximo de intensidad de fluorescencia para cada pocillo. En cada placa, cuatro pocillos de cada una sirvieron como controles negativos (tampón HBSS-HEPES) y positivos (agonistas normalizados: BW245C (hDP); PGE_2(hEP_1; hEP_2/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP_4/Gqs5); $PGF_{2\alpha}$ (hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependiendo del receptor). A continuación se expresó el cambio de fluorescencia del pico en cada pocillo que contenía el fármaco con respecto a los controles.

Se ensayaron los compuestos en un high-throughput (formato de alto rendimiento - HTS) o de respuesta a la concentración (CoRe). En el formato HTS, se examinaron cuarenta y cuatro compuestos por placa por duplicado a una concentración de 10^{-5} M. Para generar curvas de respuesta a la concentración, se ensayaron cuatro compuestos por placa por duplicado en un intervalo de concentración entre 10^{-5} y 10^{-11}. Se promediaron los valores duplicados. En cualquier formato de HTS o CoRe, se ensayó cada compuesto en al menos 3 placas separadas utilizando células de diferentes pases para dar un $n \geq 3$.

Ensayo de AMPc

Se preparó una placa de fármaco de 384 pocillos para contener 6 compuestos de ensayo, PGE_2 y AMPc en 16 diluciones en serie por triplicado, usando una estación Biomek. Se suspendieron células HEK-EBNA que expresan un subtipo del receptor PG diana (EP_2 o EP_4) en un tampón de estimulación (HBSS, BSA al 0,1 %, IBMX 0,5 mM y HEPES 5 mM, pH 7,4) a una densidad de 10^4 células/5 µl. Se inició la reacción mezclando diluciones de 5 µl de fármaco con 5 µl de células HEK-EBNA en un pocillo, se llevaron a cabo durante 30 min a temperatura ambiente, y seguido por la adición de 5 µl de perlas aceptoras dirigidas contra AMPc en el tampón del control con Tween-20 (NaCl 25 mM, Tween-20 al 0,03 %, HEPES 5 mM, pH 7,4). Después de 30 min en la oscuridad a temperatura ambiente, las mezclas se incubaron con 15 µl de perlas donantes de AMPc/estreptavidina biotiniladas en tampón de Lisis/detección (BSA al 0,1 % Tween-20 al 0,3 % y HEPES 5 mM, pH 7,4) durante 45 min a la temperatura ambiente. Se leyeron los cambios de fluorescencia utilizando un lector de microplacas Fusión-alfa HT.

Los resultados que se muestran a continuación en la Tabla 1 demuestran que los compuestos descritos en la presente memoria son agonistas y antagonistas selectivos de la prostaglandina EP_4, y son por tanto útiles para el tratamiento de patologías asociadas con los receptores de EP_4. En la Tabla 1, "NA" indica sin actividad.

Tabla 1

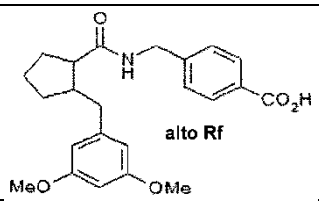
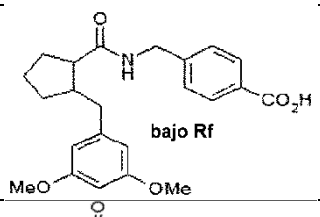
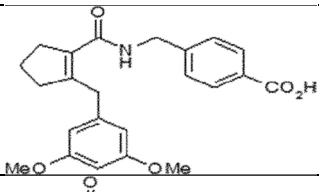
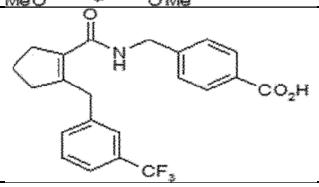
Ej.	Estructura	Datos EP2		Datos EP4		Otros receptores (CE50 en nM)					
		CE50 AMPc	Ki	CE50 AMPc	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
1	 alto Rf		6186	Agonista débil	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2	 bajo Rf		>10000	9	84	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3		33	1124	1	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4		2	109	>10000	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA

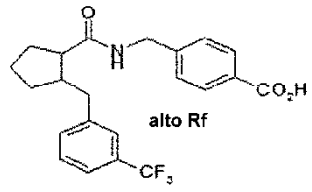
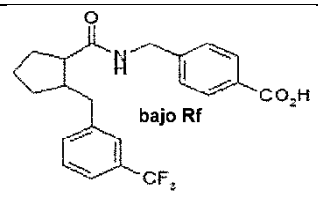
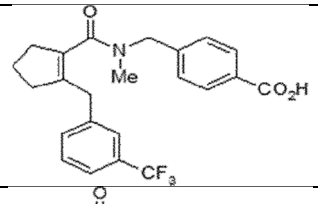
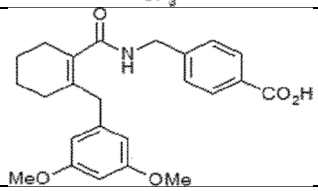
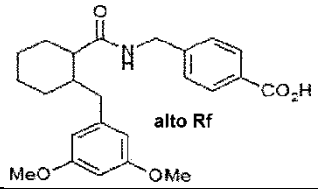
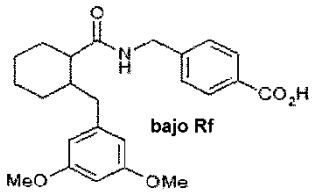
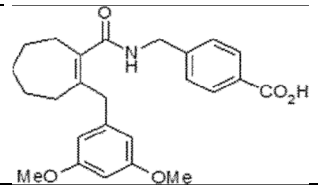
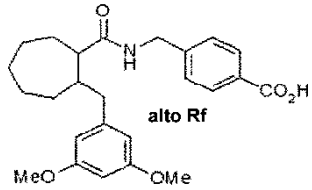
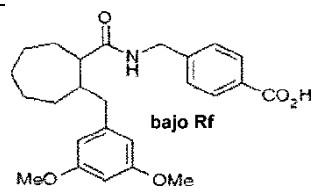
Tabla 1											
Ej.	Estructura	Datos EP2		Datos EP4		Otros receptores (CE50 en nM)					
		CE50 AMPc	Ki	CE50 AMPc	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
5	 alto Rf	13	154	>10000	8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	 bajo Rf	10	733	>10000	18	NA	NA	NA	NA	>10000	NA
7					1570						
8		2	177	0,2	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA
9	 alto Rf	389	2148	>10000	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	 bajo Rf	25	908	0,2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11		48	2776	>10000	1	NA	NA	NA	NA	>10000	NA
12	 alto Rf	1308	>10000	>10000	9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	 bajo Rf	573	6297	0,2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA

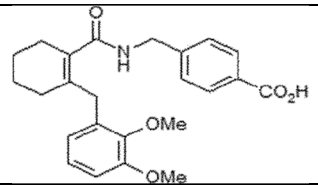
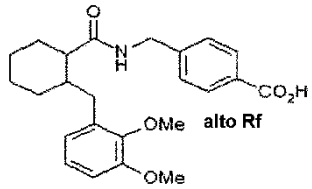
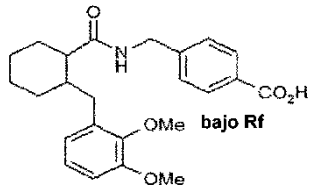
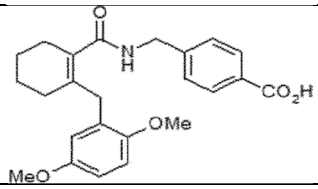
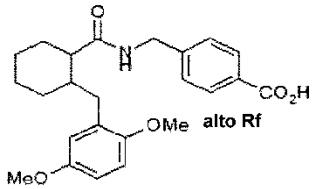
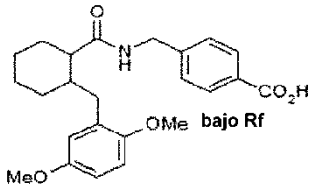
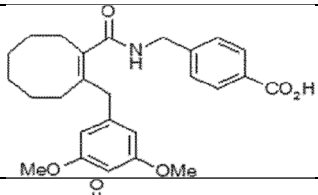
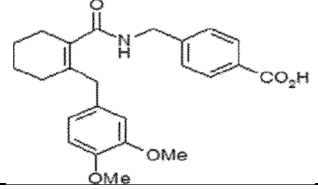
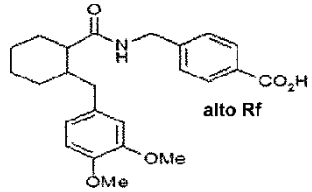
Tabla 1											
Ej.	Estructura	Datos EP2		Datos EP4		Otros receptores (CE50 en nM)					
		CE50 AMPc	Ki	CE50 AMPc	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
14			1194	>10000	45	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15			7481	>10000	17	NA	NA	NA	NA	NA	NA
16			4119	>10000	114	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17			403	>10000	8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18			462	>10000	16	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19			393	0,2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20			>10000	>10000	0,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
21				>10000	4						
22				>10000	4						

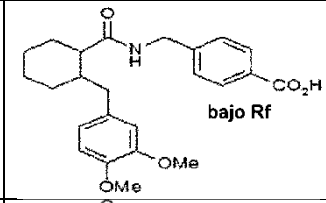
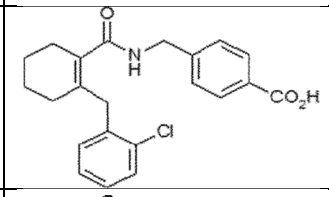
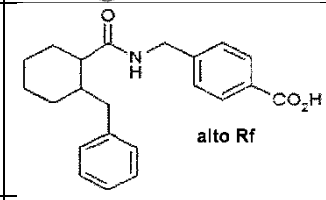
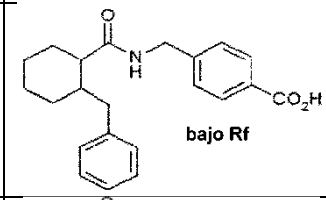
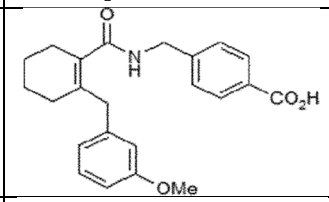
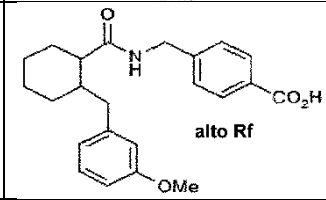
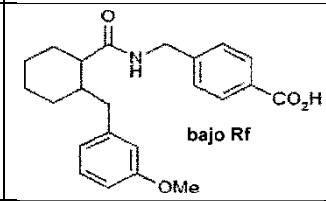
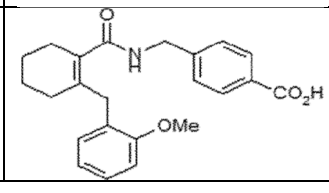
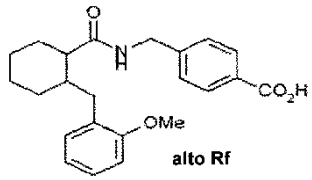
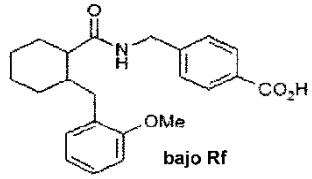
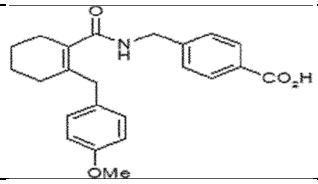
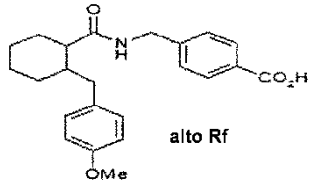
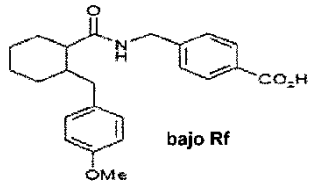
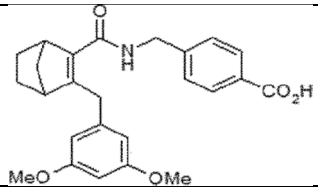
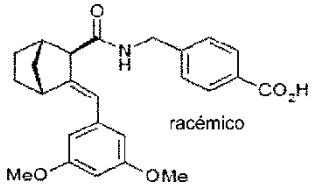
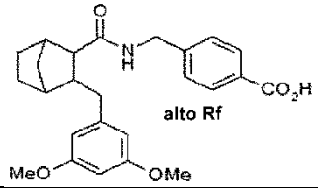
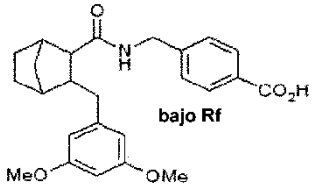
Tabla 1											
Ej.	Estructura	Datos EP2		Datos EP4		Otros receptores (CE50 en nM)					
		CE50 AMPc	Ki	CE50 AMPc	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
23	 bajo Rf			>10000	8						
24			83	>10000	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
25	 alto Rf		4947	>10000	58	NA	NA	NA	NA	NA	NA
26	 bajo Rf		2923	35	116	NA	NA	NA	NA	NA	NA
27			138	>10000	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
28	 alto Rf		2351	>10000	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
29	 bajo Rf		2574	4	19	NA	NA	NA	NA	NA	NA
30			219	>10000	6						

Tabla 1											
Ej.	Estructura	Datos EP2		Datos EP4		Otros receptores (CE50 en nM)					
		CE50 AMPc	Ki	CE50 AMPc	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
31	 alto Rf		994	>10000	5						
32	 bajo Rf		1319	>10000	7						
33			1142	>10000	1						
34	 alto Rf		>10000	>10000	44						
35	 bajo Rf		>10000	>10000	86						
36					1008						
37	 racémico		NA	>10000	323						
38	 alto Rf		NA	>10000	402						
39	 bajo Rf		NA	>10000	77						

Formulaciones y composiciones

Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que para la administración o la fabricación de los medicamentos, los compuestos descritos en la presente memoria pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que, de por sí, son bien conocidos en la técnica. De forma específica, un medicamento que se vaya a administrar de forma sistémica, puede confeccionarse en forma de polvo, pastilla, comprimido o similar, o como una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para la administración por vía oral o parenteral o por inhalación.

En formas de dosificación o medicamentos sólidos, los portadores sólidos no tóxicos incluyen, aunque no de forma limitativa, grados farmacéuticos del manitol, la lactosa, el almidón, el estearato de magnesio, la sacarina sódica, los polialquilen glicoles, el talco, la celulosa, la glucosa, la sacarosa y el carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólidas pueden no estar recubiertas o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción constante durante un período más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en US-4.256.108; US-4.166.452. y US-4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación. Las formas de dosificación de administración farmacéutica líquidas pueden comprender, por ejemplo, una solución o suspensión de uno o más de los compuestos actualmente útiles y coadyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tales como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se pretende administrar también puede contener cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares. Ejemplos típicos de estos agentes auxiliares son el acetato de sodio, el monolaurato de sorbitán, la trietanolamina, el acetato de sodio, el oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales para preparar estas formas de dosificación son conocidos o serán claros para los expertos en la técnica; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª edición, 1980. La composición de la formulación que se va a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útiles en un volumen eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Por lo general, la administración parenteral se caracteriza por inyección, bien subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en líquido antes de la inyección o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables que se pretende administrar también pueden contener cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares.

La cantidad del compuesto o compuestos administrada depende, naturalmente, del efecto terapéutico o de los efectos deseados, del mamífero específico que se esté tratando, de la gravedad y la naturaleza de la afección del mamífero, del modo de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos empleados en cada caso, y del juicio del médico que lo esté tratando. La dosificación terapéuticamente eficaz de los compuestos puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto activo en una composición farmacéutica es de 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % y 5,0 % en peso.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad terapéuticamente eficaz, del compuesto activo en una composición farmacéutica se consigue a una concentración de aproximadamente $1x10^{-7}$ a 50 % (p/p), de aproximadamente 0,001 a 50 % (p/p), de aproximadamente 0,01 a 50 % (p/p), de aproximadamente 0,1 a 50 % (p/p), o de aproximadamente 1 a 50 % (p/p). En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo en una composición farmacéutica es de 0,01 %, 0,02 %, 0,03 %, 0,04 %, 0,05 %, 0,06 %, 0,07 %, 0,08 %, 0,09 %, 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,6 %, 0,7 %, 0,8 %, 0,9 %, y 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 3,0 %, 4,0 % y 5,0 % en peso.

Un líquido que sea oftálmicamente aceptable se formula de manera que pueda administrarse tópicamente al ojo. La comodidad debería ser maximizarse en la medida de lo posible, aunque a veces las consideraciones de la formulación (p. ej. estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad inferior a la óptima. Cuando no se pueda maximizar la comodidad, el líquido deberá formularse de manera que el líquido sea tolerable para el paciente para un uso oftálmico tópico. Además, un líquido oftálmicamente aceptable debería envasarse bien para un solo uso, o contener un conservante para evitar la contaminación durante los múltiples usos.

Para la aplicación oftálmica, las soluciones o medicamentos se preparan a menudo utilizando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas se pueden mantener, preferiblemente, a un pH

confortable con un sistema de tampón adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los conservantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden utilizarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, aunque no de forma limitativa, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, aunque no de forma limitativa, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH, siempre y cuando la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. En consecuencia, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden utilizarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según se necesite.

De una forma similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para usar en la presente invención incluye, aunque no de forma limitativa, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes de excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque también pueden utilizarse otros agentes quelantes en lugar de, o junto con el mismo.

Los ingredientes se utilizan habitualmente en las siguientes cantidades:

Ingrediente	**Cantidad (% p/v)**
principio activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
regulador de la tonicidad	1-10
tampón	0.01-10
regulador del pH	c. s. pH 4,5-7,5
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo	según sea necesario
agua purificada	según sea necesario para llegar al 100 %

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto descrito en la presente memoria. Por lo general, las formulaciones tópicas pueden estar compuestas de un vehículo farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

Las composiciones se pueden administrar entre 1 y 7 días a la semana, durante un período de tiempo necesario para lograr los resultados deseados, que puede ser de varios días a varios meses. Las composiciones se pueden administrar una o varias veces (2, 3, 4 o más veces) al día dependiendo del efecto deseado. En determinadas realizaciones, las composiciones pueden administrarse cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días. En otra realización, las composiciones pueden administrarse una o más veces cada 1, 2, 3 o 4 semanas. La administración puede ser mensual o bimensual. Además, las composiciones pueden administrarse durante 1, 2, 3, 6, 9 o 12 meses o más. En ciertas realizaciones, las composiciones se pueden administrar de forma continuada para mantener un resultado deseado.

Los compuestos descritos se pueden administrar como parte de una composición. Como se utiliza en la presente memoria, "formulación" y "composición" pueden usarse de forma indistinta y se refieren a una combinación de elementos que está presente conjuntamente para determinado fin. Dichos términos son bien conocidos del experto en la técnica.

Como se utiliza en la presente memoria, "portador", "portador inerte," y "portador aceptable" se pueden utilizar indistintamente y se refieren a un portador que se puede combinar con los compuestos descritos en la presente memoria para proporcionar una composición deseada. Los expertos en la técnica reconocerán numerosos portadores que son bien conocidos para fabricar composiciones farmacéuticas y/o cosméticas específicas. De forma deseable, el portador es adecuado para su aplicación a superficies queratinosas u otras zonas del cuerpo. Tras su aplicación, los portadores aceptables están prácticamente exentos de reacciones desfavorables con la piel y otras superficies queratinosas. Por ejemplo, los portadores pueden adoptar la forma de cremas grasas o no grasas, suspensiones o emulsiones lechosas de tipo directo o inverso, lociones, geles o gelatinas, soluciones oleosas o acuosas coloidales o no coloidales, pastas, aerosoles, comprimidos solubles, o barritas. Según una realización, la composición incluye un

vehículo o portador dermatológicamente compatible. El vehículo que se pueden emplear para preparar composiciones puede comprender, por ejemplo, soluciones acuosas tales como, p. ej., soluciones fisiológicas salinas, soluciones oleosas, o pomadas. El vehículo puede contener además conservantes dermatológicamente compatibles tales como p. ej., cloruro de benzalconio, tensioactivos como p. ej., polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y ácido hialurónico; estos pueden utilizarse para aumentar la viscosidad.

Los ejemplos de agentes adicionales que se pueden incluir en las presentes composiciones son agentes antiescozor, anticelulíticos, anticicatrices y agentes antiinflamatorios, anestésicos, antiirritantes, vasoconstrictores, vasodilatadores, así como agentes para prevenir/detener el sangrado, y mejorar/eliminar la pigmentación, humectantes, agentes descamantes, agentes tensores, agentes antiacneicos. Los agentes antiescozor pueden incluir metilsulfonilmetano, bicarbonato de sodio, calamina, alantoína, caolín, menta piperita, aceite de árbol del té y combinaciones de los mismos. Los agentes anticelulíticos pueden incluir forskolina, compuestos de xantina tales como, aunque no de forma limitativa, cafeína, teofilina, teobromina y aminofilina, y combinaciones de los mismos. Los agentes anestésicos pueden incluir lidocaína, benzocaína, butambeno, dibucaína, oxibuprocaína, pramoxina, proparacaína, proximetacaína, tetracaína, y combinaciones de los mismos. Los agentes anticicatrices pueden incluir IFN-gamma, fluorouracilo, poli(ácido láctico-co-glicólico), polietilenglicol metilado, ácido poliláctico, polietilenglicol y combinaciones de los mismos. Los agentes antiinflamatorios pueden incluir dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina, mesalamina y derivados y combinaciones de los mismos. Además, se pueden incluir principios activos tales como epinefrina, timidina, citidina, uridina, antiipirina, ácido aminocaproico, ácido tranexámico, eucaliptol, alantoína, glicerina y selenito de sodio. Las formulaciones pueden además comprender inhibidores de la degradación. Los inhibidores de la degradación, incluyen aunque no de forma limitativa, glicosaminoglicanos (p. ej., heparina, heparina sulfato, dermatán sulfato, condroitina sulfato, HA o-sulfato, inamarina y amigdalina), antioxidantes (p. ej. ácido ascórbico, melatonina, vitamina C, vitamina E), proteínas (p. ej., suero inhibidor de la hialuronidasa sérica), y ácidos grasos (p. ej. ácidos grasos C_{10} a C_{22} saturados). En algunas realizaciones, el principio activo adicional es un antioxidante. En ciertas realizaciones, el antioxidante comprende una vitamina C y/o una vitamina E, tal como d-alfa-tocoferilo polietilenglicol 1000 succinato (TPGS).

Las composiciones descritas son muy adecuadas para la administración tópica, subcutánea, intradérmica, subdérmica, subcutánea y transdérmica. La administración tópica se refiere al uso de una composición aplicada a la superficie de la piel en el lugar de una piel estropeada para ejercer una acción local. Por tanto, dichas composiciones tópicas incluyen aquellas formas farmacéuticas o cosméticas en las que las composiciones se aplican externamente por contacto directo con la superficie de la piel a tratar, tal como el rostro, cuello, brazos, piernas, y/o torso. Las formas farmacéuticas o cosméticas convencionales para este fin incluyen ungüentos, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, gelatinas, pulverizadores, aerosoles, y similares, y también se pueden aplicar directamente o en parches o en apósitos impregnados sobre la región de la mancha y la piel a tratar. El término ‘‘ungüento’’ abarca formulaciones (incluyendo cremas) que tienen bases oleaginosas, bases solubles en agua y bases de tipo emulsión, p. ej., vaselina, lanolina, polietilenglicoles, así como mezclas de estos.

Las composiciones son también adecuadas para aplicaciones de mesoterapia. La mesoterapia es una técnica de tratamiento cosmético no quirúrgico que implica la inyección intraepidérmica, intradérmica, y/o subcutánea de una composición. Las composiciones se administran en forma de pequeñas gotículas múltiples en la epidermis, la unión dermoepidérmica y/o la dermis.

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección que se trate; la selección de la dosis adecuada está bien dentro del conocimiento del técnico experto.

Los compuestos descritos en la presente memoria también son útiles junto con otros fármacos útiles para el tratamiento del glaucoma u otras dolencias.

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

β-Bloqueantes (o antagonistas β-adrenérgicos) incluidos carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemihidrato de timol, maleato de timolol, antagonistas β-1 selectivos, tales como betaxolol, y similares, o las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

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

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

inhibidores de la anhidrasa carbónica, incluidos acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida, y similares, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

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

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

antagonistas del glutamato y otros agentes neuroprotectores tales como bloqueadores del canal de Ca^{2+}, tales como memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofano, detrometorfano, CGS-19755, dihidropiridinas, verapamilo, emopamilo, benzotiacepinas, bepridilo, difenolbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 y fármacos relacionados, fluspirileno, eliprodil, ifenprodil, CP-101 606, tibalosina, 2309BT, y 840S, flunarizina, nicardipina, nifedimpina, nimodipina, barnidipina, verapamilo, lidoflacina, lactato de prenilamina, amilorida, y similares, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

prostamidas, tales como bimatoprost, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

prostaglandinas, incluidas travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidro-cloprostenol, isopropil unoprostona, latanoprost y similares.

canabinoidesa incluidos agonistas de CB1, tal como WIN-55212-2 y CP-55940 y similares, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

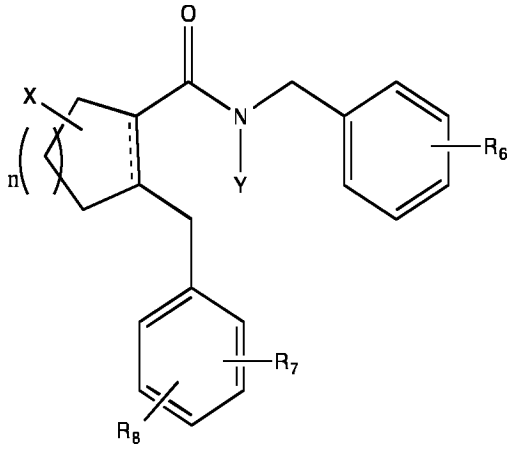
Para el tratamiento de enfermedades que afectan el ojo, incluyendo glaucoma, estos compuestos se pueden administrar por vía tópica, periocular, intraocular, o por cualquier otro medio eficaz conocido en la técnica.

Las patologías asociadas con los receptores de EP4 incluyen aunque no de forma limitativa, hepatitis aguda, asma, bronquitis, acidez de estómago, enfermedades respiratorias obstructivas crónicas, enfermedad de Crohn, úlcera digestiva, glaucoma (y otras enfermedades relacionadas con una presión intraocular elevada), síndrome hemofágico, hepatopatía, hipercitoquinamia durante la diálisis, hipertensión, enfermedades inmunitarias (enfermedades autoinmunitarias, trasplante de órganos, etc.), inflamación (tal como artritis reumatoide), enfermedad de Kawasaki, lesión hepática, síndrome de activación de macrófagos, isquemia del miocardio, nefritis, muerte de células nerviosas, osteoporosis y enfermedades asociadas con trastornos óseos, nacimiento prematuro, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, lesión pulmonar, insuficiencia renal, sepsis, disfunción sexual, choque, trastornos del sueño, enfermedad de Still, estomatitis, granuloma sistémico, síndrome inflamatorio sistémico, trombosis e ictus y colitis ulcerosa.

Las descripciones anteriores describen métodos y composiciones específicas que pueden emplearse para llevar a la práctica la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. No se debe considerar como limitativa del alcance de la presente invención en su conjunto; en su lugar, el ámbito de la presente invención se rige solamente por la construcción legal de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal o diastereoisómero o enantiómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

la línea discontinua es un enlace simple o doble;

Y es H o CH_3;

X es cero, uno o dos sustituyentes en el anillo de cicloalcano o cicloalqueno, seleccionados dichos sustituyentes del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_6, hidroxialquilo, arilo, halógeno, cicloalqueno, CF_3, C(O)R, $COCF_3$, $SO_2N(R)_2$, SO_2NH_2, NO_2, y CN;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3, o 4;

R es alquilo C_1 - C_6;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1 - C_6, hidroxialquilo, fenilo o bifenilo;

R_3 es forma selecciona el grupo que consiste en H, $C(O)R_5$, SO_2R_5, alquilo C_1 - C_6;

R_5 es alquilo C_1-C_6, haloalquilo incluido trifluorometilo, arilo o heteroarilo;

R_6 es CO_2H, CH_3, CO_2R_2, CH_2OR_2, $CONR_2R_3$ o tetrazol-5-ilo;

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, CF_3, OCH_3; y

R_8 es forma selecciona el grupo que consiste en H y OCH_3.

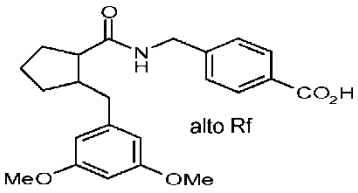
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_6 es CO_2H y n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2, preferiblemente 1 y 2, y la línea discontinua representa un doble enlace.

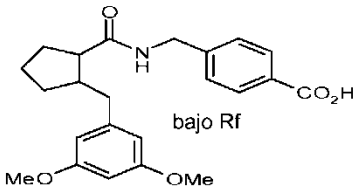
4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde R_7 y R_8 son OCH_3 o en donde R_7 es CF_3 y R_8 es H.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde (i) la línea discontinua representa un enlace simple; o en donde (ii) n se selecciona del grupo que consiste en 3 y 4; o en donde (iii) R_7 y R_8 son OCH_3.

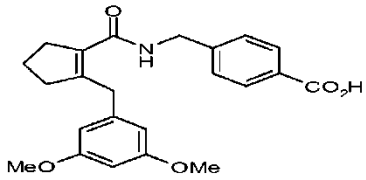
6. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:


alto Rf
MeO
OMe
CO2H

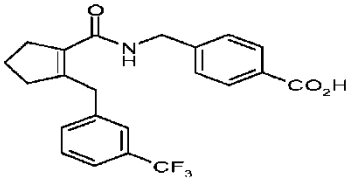
,


bajo Rf
MeO
OMe
CO2H

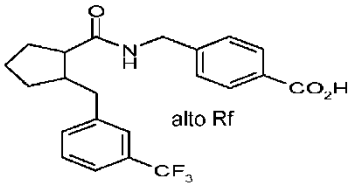
,


MeO
OMe
CO2H

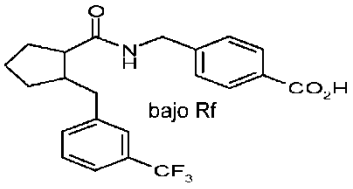
,


CF3
CO2H

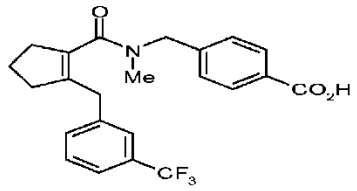
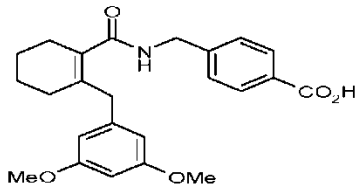
,

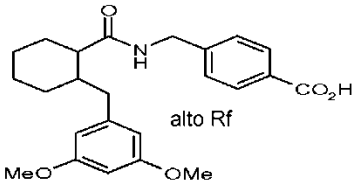
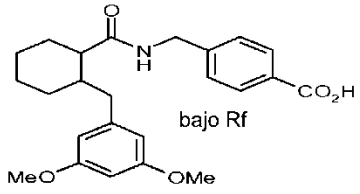

alto Rf
CF3
CO2H

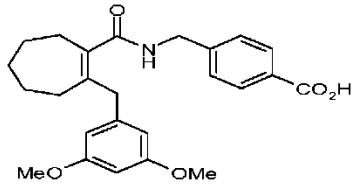
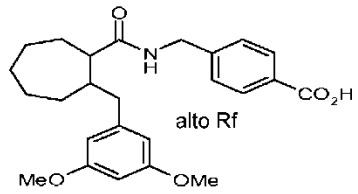
,

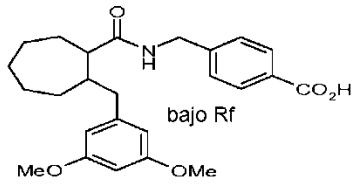
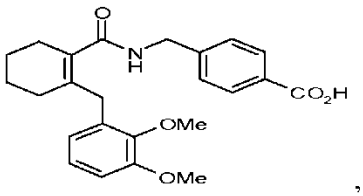

bajo Rf
CF3
CO2H

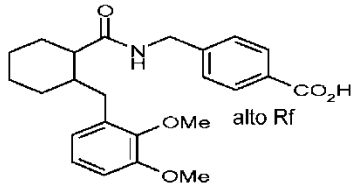
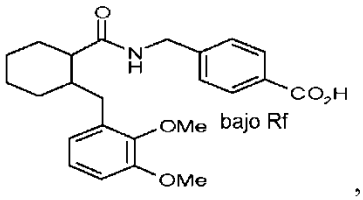
,

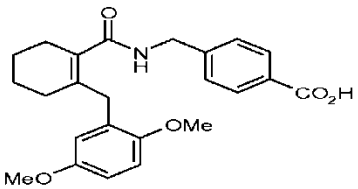
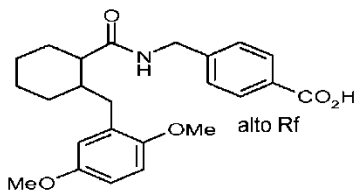

O
N
Me
CO2H
CF3
,

O
N
H
CO2H
MeO
OMe
,

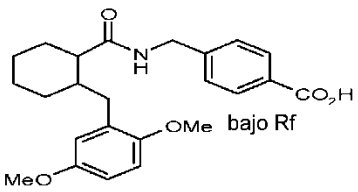
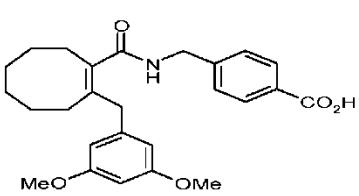

O
N
H
CO2H
alto Rf
MeO
OMe
,

O
N
H
CO2H
bajo Rf
MeO
OMe
,

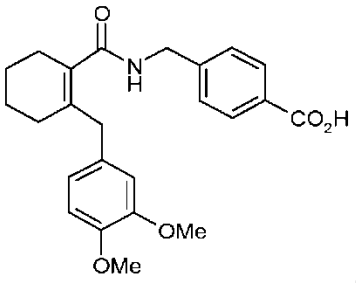

O
N
H
CO2H
MeO
OMe
,

O
N
H
CO2H
alto Rf
MeO
OMe
,


O
N
H
CO2H
bajo Rf
MeO
OMe
,

O
N
H
CO2H
OMe
OMe
,

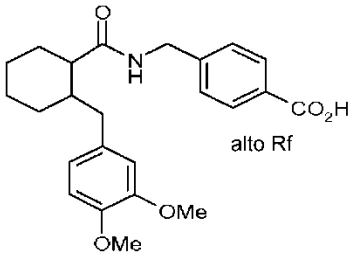

O
N
H
CO2H
OMe
alto Rf
OMe
,

O
N
H
CO2H
OMe
bajo Rf
OMe
,


O
N
H
CO2H
OMe
MeO
,

O
N
H
CO2H
OMe
alto Rf
MeO
,

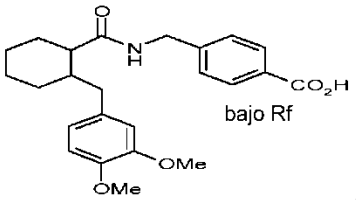

O
N
H
CO2H
OMe
bajo Rf
MeO
,

O
N
H
CO2H
MeO
OMe
,



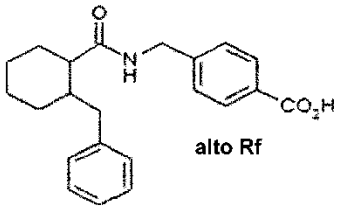
,



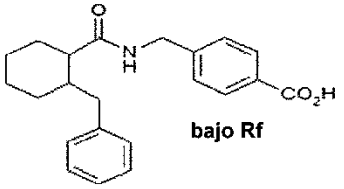
,



,



,



,

y sales, diastereoisómeros, y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y una composición farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7 para usar en un método de tratamiento de una enfermedad.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7 para usar en un método para tratar el glaucoma, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto o dicha composición farmacéutica a un individuo que lo necesita.