(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 728 159**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4015	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01)
C07D 409/06	(2006.01)
C07D 207/26	(2006.01)
C07D 207/273	(2006.01)
A61P 27/02	(2006.01)
A61P 27/06	(2006.01)
A61P 25/02	(2006.01)
A61P 17/14	(2006.01)
A61P 19/10	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013** **E 16192448 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019** **EP 3175852**

(54) Título: **Composiciones de difluorolactama para enfermedades y afecciones relacionadas con la osteoporosis mediadas por EP4**

(30) Prioridad:

19.07.2012 US 201261673514 P
15.03.2013 US 201361793929 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2019

(73) Titular/es:

MYOMETRICS, LLC (50.0%)
216 Howard Street
New London, CT 06320, US y
CAYMAN CHEMICAL COMPANY, INCORPORATED (50.0%)

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 728 159 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de difluorolactama para enfermedades y afecciones relacionadas con la osteoporosis mediadas por EP_4

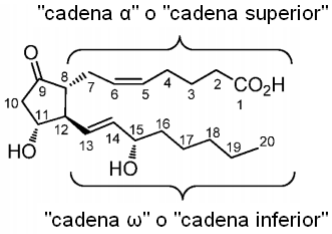
Campo de la invención

La materia objeto que se desvela y reivindica en el presente documento se centra en nuevos derivados de 3,3-difluoropirrolidin-2-ona (γ-lactama) selectivos del receptor EP_4 y sus usos como terapias para enfermedades y afecciones mediadas por el receptor EP_4.

Antecedentes de la invención

El ácido araquidónico (abreviado AA en el presente documento) es un ácido graso poliinsaturado (PUFA) ubicuo que se encuentra esterificado en fosfolípidos en el alcohol secundario de glicerol en todas las membranas celulares de los mamíferos. La hidrólisis enzimática del AA mediante fosfolipasa 2 citosólica inducida por calcio (Ca^{2+}) (cPLA2) libera AA, que se puede convertir catalíticamente mediante la ciclooxigenasa (COX) en la prostaglandina H2 intermedia seguido de isomerización enzimática posterior en prostaglandinas (PG) de origen natural y tromboxanos. Los cinco prostanoides principales incluyen prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), prostaglandina D_2 (PGD_2), prostaglandina I_2 (PGI_2), tromboxano A_2 (TxA_2), y prostaglandina E_2 (PGE_2), (Jahn, U. *et al*., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 5894-5955; Wymann, M. P. *et al*., Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2008, 9, 162-176; Samuelsson, B. *et al*., Ann. Rev. Biochem. 1978, 47, 997-1029). Estas cinco prostaglandinas son mediadores lipídicos que interactúan con cinco miembros específicos de una subfamilia distinta de prostanoides de receptores acoplados a proteína G (GPCRs), denominados FP, DP_{1-2}, IP, TP, y EP_{1-4}, respectivamente (Breyer, R. M. *et al*., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2001, 41, 661-690). Se ha estudiado la farmacología, señalización, y fisiología de las prostaglandinas y los receptores de PG y están bien documentadas (Hata, A. N. *et al*., Pharmacol. Ther. 2004, 103(2), 147-166; ElAttar, T. M. A., J. Oral Pathol. Med. 1978, 7(5), 239-252; Poyser, N. L., Clinics en Endocrinology and Metabolism 1973, 2(3), 393-410). Las prostaglandinas son moléculas de señalización local de vida corta que no se almacenan en las células o los tejidos sino que se producen cuando es necesario por células específicas de prácticamente todos los tejidos corporales. Sus células diana residen en la inmediata vecindad de sus sitios de secreción. Las funciones bien conocidas de las PG incluyen regulación de estimulación, crecimiento, y diferenciación celular, respuesta inmune e inflamación, alergia, asma, dolor, acción vasomotora, neuromodulación, presión intraocular, y agregación de plaquetas, así como mediación de fiebre, control del flujo sanguíneo renal, e inducción del parto (Negishi, M. *et al*., Prog. Lipid Res. 1993, 32(4), 417-434).

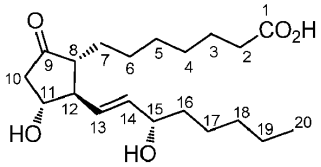
Como es el caso de la mayoría de las prostaglandinas, la biosíntesis de PGE_2 comienza con la liberación de AA libre de su forma esterificada en la membrana celular. Una enzima clave implicada en la biosíntesis de PGE_2 es la prostaglandina H sintasa (PGHS). PGHS posee función tanto de COX como de peroxidasa. La actividad de COX estimula la conversión de AA libre en la endoperóxido prostaglandina G_2 (PGG_2) inestable mediante la inserción doble de oxígeno. Una molécula de oxígeno insertada se reduce posteriormente mediante la actividad de peroxidasa de PGHS para proporcionar la PGH_2 intermediada de cascada biosintética versátil. La enzima dependiente de glutatión prostaglandina E sintasa (PGES) estimula la isomerización de PGH_2 en PGE_2 mediante la apertura del anillo de peróxido de PGH_2 para proporcionar el andamio de hidroxipentanona altamente funcionalizado de PGE_2.



PGE_2

La fisiología de PGE_2 y la farmacología de sus cuatro subtipos de receptor complementario conocidos denominados EP_1, EP_2, EP_3, y EP_4 se encuentran entre los campos más ampliamente estudiados y publicados de la investigación de PG (Sugimoto, Y. *et al*., J. Biol. Chem. 2007, 282(16), 11613-11617; Suzuki, J. *et al*., Prostaglandins 2010, 127-133; Regan, J. *et al*., Life Sciences 2003, 74(2-3), 143-153; Bouayad, A. *et al*., Current Ther. Res. 2002, 63(10), 669-681; Breyer, M. *et al*., Kidney Int., Suppl. 1998, 67, S88-S94; Breyer, M. *et al*., Amer. J. Physiol. 2000, 279(1, Parte 2), F12-F23; Negishi, M. *et al*., Recent Res. Dev. Endocrinol. 2000, 1(1), 133-143; Ma, W. *et al*., Prog. Inflamm. Res. 2006, 39-93; Mutoh, M. *et al*., Current Pharmaceutical Design 2006, 12(19), 2375-2382; Hebert, R. *et al*., Current Topics in Pharmacology 2002, 6, 129-137; Coleman, R. *et al*., Pharm. Rev. 1994, 46(2), 205-229). PGE_2 se une a cada uno de los cuatro receptores EP con alta afinidad (Anderson, L. *et al*., Journal of Reproduction and Fertility,

1999, 116, 133-141). La prostaglandina PGE_1 (análogo de cadena α saturada de PGE_2), el principal eicosanoide sintetizado biológicamente a partir del ácido dihomo-γ-linolénico (DGLA) en respuesta a diversos estímulos, también se une de forma eficaz a los cuatro subtipos de receptor EP.



PGE_1

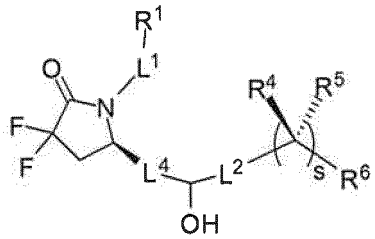
El receptor EP_4 se expresa en una gran diversidad de tejidos incluyendo los tejidos esquelético, muscular, nervioso central y periférico, inmune, respiratorio, cardiovascular, digestivo, excretor, y reproductor y se sabe que está implicado en procesos y afecciones tales como crecimiento y remodelación ósea, osteoporosis, relajación de músculo liso, neuroprotección, inflamación ocular, respuesta inmune, y cáncer. La modulación del receptor EP_4 también puede estar implicada en el desarrollo neonatal del sistema circulatorio (Fan, F. *et al*., Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2010, 37, 574-580; Bouayad, A. *et al*., Current Ther. Res. 2002, 63(10), 669-681; Bouayad, A. *et al*., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001, 280, H2342-H2349). La activación del receptor EP_4 mediante PGE_2 aumenta los niveles intracelulares de AMPc, lo que conduce a efectos corriente abajo asociados a la actividad antiapoptótica y citoprotección (Fujino, H. y Regan, J., Trends in Pharmacological Sciences, 2003, 24(7), 335-340; Hoshino, T. *et al*., J. Biol. Chem., 2003, 278(15), 12752-12758; Takahashi, S. *et al*., Biochem. Pharmacol., 1999, 58(12), 1997-2002; Quiroga, J. *et al*., Pharmacol. Ther., 1993, 58(1), 67-91).

Se ha informado que los agonistas del receptor EP_4 son útiles en la disminución de la presión intraocular y tienen aplicación en el tratamiento de glaucoma. Prasanna, G. *et al*., Exp. Eye Res., 2009, 89 (5), 608-17; Luu, K. *et al*., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, 331(2), 627-635; Saeki, T. *et al*, Invest. Oftalmol. Vis. Sci., 2009, 50 (5) 2201-2208, Documento de Patente WO 03/047513.

También se ha informado que los agonistas del receptor EP_4 induce en la remodelación ósea y tienen uso en el tratamiento de osteoporosis. Iwaniec, U. *et al*., Osteoporosis International, 2007, 18 (3), 351-362; Aguirre, J. *et al*., J. Bone and Min. Res., 2007, 22(6), 877-888; Yoshida, K. *et al*., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002, 99 (7), 4580-4585. Hayashi, K. *et al*., J. Bone Joint Surg. Br., 2005, 87-B (8), 1150-6. Documento de Patente WO 02/42268.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

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

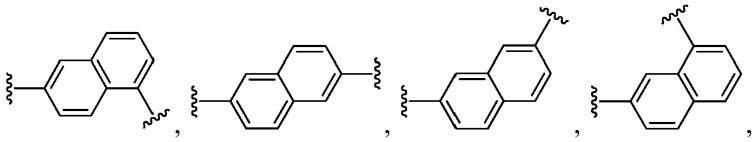
L^1 es

a) alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7, o alquinileno C_3-C_7, en la que el alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7, o alquinileno C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;

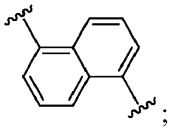
b) $-(CH_2)_t-G-(CH_2)_p-$; en la que t es 0, 1 o 2, p es 0, 1, 2 o 3, y t + p = 0, 1, 2, 3 o 4; o

c) $-(CH_2)_n-G^1-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C{\equiv}C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(R^{13})=C(R^{13})-G^2-$, en la que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

G es

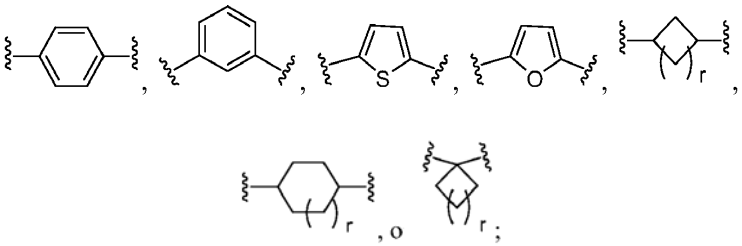


o



G^1 es O, C(O), S, S(O), $S(O)_2$, o NR^8; en la que R^8 es H, alquilo C_1-C_4, o alquilcarbonilo C_1-C_4;

G^2 es



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

R^1 es $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, CH_2OR^{10}, SO_3R^{10}, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $PO(OR^{10})_2$, o tetrazol-5-ilo;

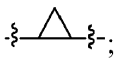
R^{10} es H, alquilo C_1-C_4, o arilo;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_4, COR^{12}, OR^{10}, o SO_2R^{12};

R^{12} es alquilo C_1-C_4;

R^{13}, en cada caso, es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

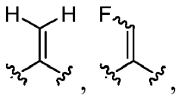
L^4 es $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$, $-C(R^2)=C(R^3)-$, -C≡C-, o



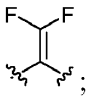
en la que R^2 y R^3 son cada uno H, CH_3, flúor o cloro;

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

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



o



R^6 es arilo, heteroarilo, alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; en la que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4

sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3; y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3; y en la que el alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, y haloalquinilo C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $COOR^{10'}$, $CONR^{10'}R^{11'}$, $CH_2OR^{10'}$, $SO_3R^{10'}$, $SO_2NR^{10'}R^{11'}$, $PO(OR^{10'})_2$, y tetrazol-5-ilo;

$R^{10'}$ es H, alquilo C_1-C_4, o arilo;

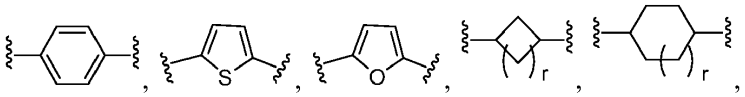
$R^{11'}$ es H, alquilo C_1-C_4, $COR^{12'}$, $OR^{10'}$, o $SO_2R^{12'}$;

$R^{12'}$ es alquilo C_1-C_4;

L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ o $-G^5-C\equiv C-$; en la que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y en la que m y q son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3 y m + q = 0, 1, 2, 3 o 4;

G^3 es O, C(O), S, S(O), $S(O)_2$, o NR^9; en la que R^9 es H, alquilo C_1-C_4, o alquilcarbonilo C_1-C_4;

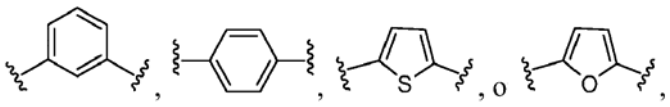
G^4 es



o

en la que G^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3;

G^5 es



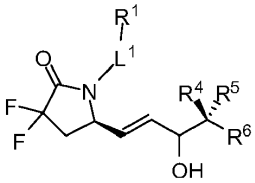
en la que G^5 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3;

R^7 es cicloalquilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3;

r es 0 o 1; y

s es 0 o 1.

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



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1, R^4, R^5, R^6, y L^1 son como se definen en el presente documento.

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

Los compuestos de la invención se unen al receptor EP_4 con alta afinidad y actividad agonista. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden poseer selectividad por el receptor EP_4 frente a otros receptores EP.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula (Ia) o (II) para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno relacionado con el receptor EP_4. Tales enfermedades o trastornos incluyen los relacionados con elevada presión intraocular tales como glaucoma. Otras enfermedades o afecciones tratables mediante los compuestos y composiciones de la invención incluyen las asociadas a pérdida ósea excesiva, tales como osteoporosis.

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

En otro aspecto, la divulgación proporciona compuestos intermedios útiles en la preparación de agonistas de EP_4. En otro aspecto más, la divulgación proporciona métodos para preparar los compuestos intermedios.

En el presente documento se proporciona además el uso de los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, sales de solvatos, o solvatos de sales de los mismos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades o afecciones que se describen en el presente documento, solos o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualesquiera referencias en la descripción a métodos de tratamiento se refieren a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Breve descripción de las figuras

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

Descripción detallada

Definición de términos

El término "agonista" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto, cuyo efecto biológico es mimetizar la acción del agonista natural PGE2. Un agonista puede tener una eficacia total (es decir, equivalente a PGE2), una eficacia parcial (eficacia máxima inferior en comparación con PGE2), o una eficacia supermáxima (eficacia máxima mayor en comparación con PGE2). Un agonista con eficacia parcial se denomina "agonista parcial". Un agonista con eficacia supermáxima se denomina "superagonista".

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

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

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

El término "alquileno”, como se usa en el presente documento, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. Algunos ejemplos representativos de alquileno incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ y $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$.

El término "alquenileno”, como se usa en el presente documento, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos de alquenileno incluyen, pero no se limitan a $-CH=CH-$, $-CH_2CH=CH-$ y $-CH_2CH=CH(CH_3)-$.

El término "alquinileno”, como se usa en el presente documento, significa un grupo divalente derivado de un

hidrocarburo de cadena lineal o ramificada y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Algunos ejemplos representativos de alquinileno incluyen, pero no se limitan a $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH_2CH_2-C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

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

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

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

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

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

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

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

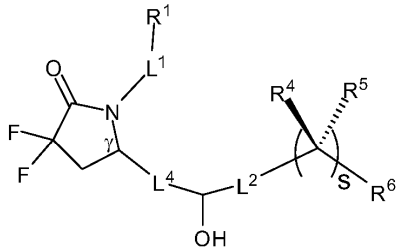
El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento, se refiere a un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico, o un heterociclo espirocíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6, 7, u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene un heteroátomo y opcionalmente un doble enlace. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos. El anillo de 6, 7, u 8 miembros contiene cero, uno, o dos dobles enlaces, y uno, dos, o tres heteroátomos. Algunos ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidinilo, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 3,4-dihidropiranilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxetanilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo, tiopiranilo, y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un sistema de anillos de 5-12 miembros que tiene un heterociclo monocíclico condensado con un fenilo, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado, u otro anillo heterocíclico monocíclico. Algunos ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a,

1,3-benzodioxol-4-ilo, 1,3-benzoditiolilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo, y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. Heterociclo espirocíclico significa un anillo de heterociclo monocíclico de 4, 5, 6, 7, u 8 miembros en el que dos de los sustituyentes en el mismo átomo de carbono forman un anillo monocíclico de 3, 4, 5, o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en cicloalquilo y heterociclo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos alquilo. Algunos ejemplos de un espiroheterociclo incluyen, pero no se limitan a, 5-oxaespiro[3,4]octano y 8-azaespiro[4.5]decano. Los grupos de heterociclo monocíclico y bicíclico de la presente invención pueden contener un puente de alquileno de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, que une dos átomos no adyacentes del grupo. Algunos ejemplos de tal heterociclo con puente incluyen, pero no se limitan a, 2-azabiciclo[2.2.1]heptanilo, 2-azabiciclo[2.2.2]octanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanoisoquinolinilo, y oxabiciclo[2.2.1]heptanilo. Los grupos de heterociclo monocíclico, bicíclico, y espirocíclico están conectados al grupo molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en el grupo.

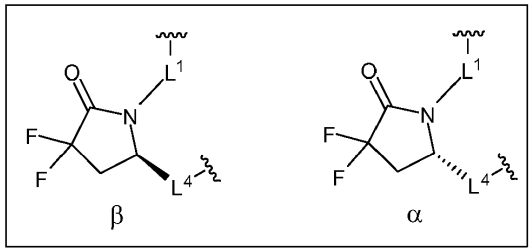
Los términos tales como "alquilo", "cicloalquilo", "alquileno", etc. puede ir seguidos por una denominación que indica el número de átomos presente en el grupo en un caso particular (por ejemplo, "alquilo C_3-C_{10}", "cicloalquilo C_3-C_{10}", "alquinileno C_2-C_6", "alquenileno C_2-C_6"). Estas denominaciones se usan como entienden generalmente los expertos habituales en la materia. Por ejemplo, la representación de "C" seguido de un número en subíndice indica el número de átomos de carbono presentes en el grupo al que sigue. De ese modo, "alquilo C_3" es un grupo alquilo con tres átomos de carbono (es decir, n-propilo, isopropilo). Cuando se da un intervalo, como en "C_3-C_{10}", los miembros del grupo al que sigue pueden tener cualquier número de átomos de carbono que esté dentro del intervalo indicado. Por ejemplo, un "alquilo C_3-C_{10}" es un grupo alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, comoquiera que se dispongan.

Compuestos

De acuerdo con un aspecto general de la presente invención, se proporciona una composición farmecéutica que comprende compuestos útiles como agonistas del receptor EP_4. Los compuestos de la invención tienen la estructura que se expone en la fórmula (Ia) o (II).



(I)



La Fórmula (Ia) se refiere a compuestos de fórmula (I) que tienen una estereoquímica β en la posición γ del anillo de lactama. Se excluyen los compuestos que tienen una estereoquímica α pura o básicamente pura en la posición γ, ya que se ha descubierto que los compuestos que poseen la estereoquímica α en la posición γ carecen de actividad apreciable como agonistas del receptor EP_4.

En algunas realizaciones de la invención, L^1 es alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7, o alquinileno C_3-C_7, en la que el alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7, o alquinileno C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En otras realizaciones, L^1 es alquileno C_3-C_7, opcionalmente sustituido. En algunos grupos de compuestos, L^1 es n-pentileno, n-hexileno, o n-heptileno cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En subgrupos de compuestos, L^1 es n-hexileno.

En otras realizaciones, L^1 es $-(CH_2)_t$-G-$(CH_2)_p$-; en la que t, p, y G son como se definen en el presente documento. En algunos grupos de compuestos, t y p son ambos 0. En otros grupos de compuestos, t es 0 y p es 0, 1, 2 o 3. En otros grupos más de compuestos, p es 0 y t es 0, 1 o 2.

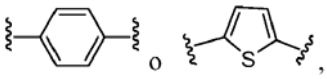
En otras realizaciones, L^1 es $-(CH_2)_n$-G^1-$(CH_2)_p$-, en la que G^1 es como se define en el presente documento, n es 1, 2, 3, 4 o 5 y p es 1, 2 o 3.

En otras realizaciones más, L^1 es $-(CH_2)_n$-G^2-$(CH_2)_p$-, $-(CH_2)_n$-C≡C-G^2- o $-(CH_2)_n$-C(H)=C(H)-G^2- en las que G^2, n y p son como se definen en el presente documento.

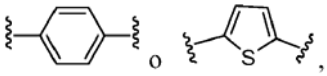
En otras realizaciones más, L^1 es $-(CH_2)_3$-G^2-$(CH_2)_p$-, $-CH_2$-C≡C-G^2- o $-CH_2$-C(H)=C(H)-G^2-.

En otras realizaciones más, L^1 es $-(CH_2)_3$-G^2-, $-CH_2$-C≡C-G^2- o $-CH_2$-C(H)=C(H)-G^2-.

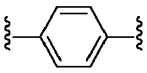
En algunas realizaciones L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$. Por ejemplo, en algunos grupos de compuestos, G^2 es



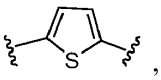
n es 2 y p es 0. En otros grupos, G^2 es



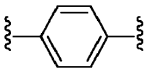
n es 3 y p es 0. En otros grupos más, G^2 es



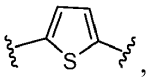
o



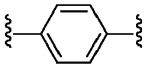
n es 2 y p es 0, 1, 2 o 3. En aún otros grupos, G^2 es



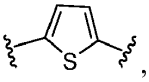
o



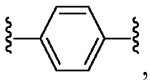
p es 0, y n es 2, 3, 4 o 5. En algunos subgrupos, G^2 es



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

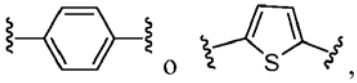


n es 3 y p es 0. En otros subgrupos, G^2 es

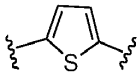


n es 1 y p es 1.

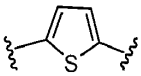
En otras realizaciones más, L^1 es $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$. Por ejemplo, en algunos grupos de compuestos G^2 es



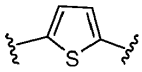
y n es 1. En ciertos subgrupos de compuestos G^2 es



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



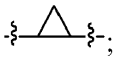
y n es 1. En aún otros subgrupos, L^1 es $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$, G^2 es



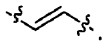
y n es 1.

En los compuestos de fórmula (Ia), o (II), R^1 es $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, CH_2OR^{10}, SO_3R^{10}, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $PO(OR^{10})_2$, o tetrazol-5-ilo; en las que R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo) o arilo (por ejemplo, fenilo) y R^{11} es H, alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo), COR^{12}, OR^{10}, o SO_2R^{12}; en las que R^{12} es alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo). En un grupo de compuestos, R^1 es COOH o $COOCH_3$. En otro grupo de compuestos, R^1 es COOH.

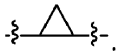
En los compuestos de fórmula (Ia), L^4 es $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$, $-C(R^2)=C(R^3)-$, $-C\equiv C-$, o



en la que R^2 y R^3 son cada uno H, CH_3, flúor o cloro. En algunas realizaciones, L^4 es $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$ y R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno. En otras realizaciones, L^4 es $-C(R^2)=C(R^3)-$ y R^2 y R^3 son cada uno independientemente H, CH_3, fluoro o cloro. En algunos grupos de compuestos, L^4 es $-C(R^2)=C(R^3)-$ y R^2 y R^3 son hidrógeno. En ciertos subgrupos, L^4 es

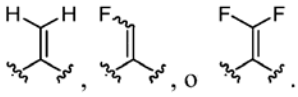


En otras realizaciones, L^4 es $-C\equiv C-$. En aún otras realizaciones, L^4 es



En los compuestos de fórmula (Ia), L^2 es $-CH_2-$ o un enlace. En algunas realizaciones, L^2 es un enlace.

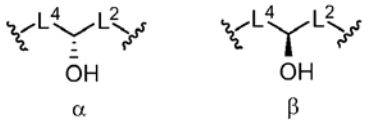
En los compuestos de fórmula (Ia), o (II), R^4 y R^5 son cada uno independientemente H, F, CF_3, o alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, etc.); o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_5 (por ejemplo, ciclopropilo),



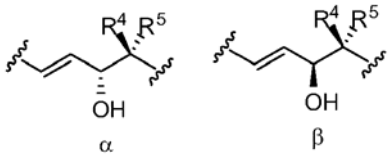
En algunas realizaciones, R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o CH_3. En otras realizaciones R^4 es alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, etc.) y R^5 es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R^4 es hidrógeno y R^5 es alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, etc.). En otras realizaciones más, R^4 y R^5 son fluoro. En algunas realizaciones, R^4 es metilo y R^5 es hidrógeno. En otras realizaciones, R^4 es hidrógeno y R^5 es metilo.

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

Cadena inferior de Fórmula (Ia)



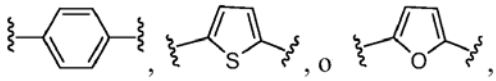
Cadena inferior de Fórmula (II)



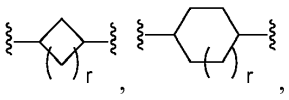
En algunas realizaciones de la invención, R^6 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunos grupos de compuestos, R^6 es arilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunos grupos de compuestos, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), haloalquilo C_1-C_3 (por ejemplo, CF_3), o -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3 (por ejemplo, CH_2OCH_3). En otras realizaciones de la invención, R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, o haloalquinilo C_3-C_{10}, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, R^6 es alquilo C_3-C_{10} (por ejemplo, propilo, butilo, pentilo, octilo, etc.). En algunos grupos de compuestos, R^6 es n-propilo, n-butilo, o n-pentilo. En un subgrupo particular de compuestos, R^6 es n-butilo. En otras realizaciones, R^6 es alquinilo C_3-C_{10} (por ejemplo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc.). En algunos grupos de compuestos, R^6 es but-2-in-1-ilo, pent-2-in-1-ilo, o hex-2-in-1-ilo. En subgrupos particulares, R^6 es pent-2-in-1-ilo.

En algunas realizaciones, R^6 es L^3-R^7, donde L^3 y R^7 son como se definen en el presente documento. En otras realizaciones, L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6. El alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En otras realizaciones, L^3 es alquileno C_1-C_6 (por ejemplo, propileno, butileno, pentileno, etc.), opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, L^3 es alquileno C_1-C_6, donde el alquileno C_1-C_6 es un grupo alquileno de cadena lineal. Por ejemplo, en algunos grupos de compuestos, L^3 es n-propileno, n-butileno, o n-pentileno. En otras realizaciones más, L^3 es alquenileno C_2-C_6 (por ejemplo, propenileno, butenileno, etc.). En otras realizaciones L^3 es alquinileno C_2-C_6 (por ejemplo, propinileno, butinileno, etc.). En otras realizaciones, L^3 es $-CH_2-C\equiv C-$.

En otras realizaciones más L^3 es $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ o $-G^5-C\equiv C-$; en las que m y q son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3 y m + q = 0, 1, 2, 3 o 4. En una realización, L^3 es $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$ y m, c, y G^3 son como se definen en el presente documento. En otra realización, L^3 es $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ y m, c, y G^4 son como se definen en el presente documento. En una realización, G^4 es

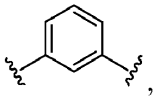


cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otra realización, G^4 es

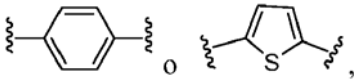


o

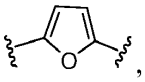
cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otra realización, L^3 es $-G^5-C\equiv C-$, en la que G^5 es como se define en el presente documento. En una realización, G^5 es



opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otra realización, G^5 es



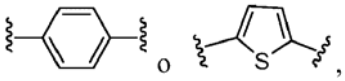
cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En otra realización, G^5 es



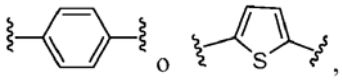
opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En los compuestos de fórmula (Ia), o (II), R^7 es cicloalquilo C_3-C_8 (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo), heteroarilo (por ejemplo, tienilo, furanilo), o heterociclilo (por ejemplo, tetrahidrofuranilo); en la que R^7 está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, R^7 es arilo, opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^7 es fenilo, opcionalmente sustituido. En algunos grupos de compuestos, R^7 es fenilo.

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



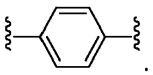
en la que G^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3; R^1 es $COOR^{10}$; y R^{10} es H o alquilo C_1-C_4. En una realización de este aspecto de la invención L^1-R^1 es n-hexilen-$COOR^{10}$, -$(CH_2)_n$-G^2-$(CH_2)_p$-$COOR^{10}$, -$(CH_2)_n$-C≡C-G^2-$COOR^{10}$, o -$(CH_2)_n$-C(H)=C(H)-G^2-$COOR^{10}$; en las que n es 1, 2 o 3, p es 0 o 1; G^2 es



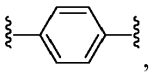
y R^{10} es H o CH_3.

En una realización de este aspecto de la invención, L^1-R^1 es alquileno C_3-C_7-R^1 y el alquileno C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes fluoro. En un grupo de compuestos, por ejemplo, L^1-R^1 es n-pentilen-$COOR^{10}$, n-hexilen-$COOR^{10}$, n-heptilen-$COOR^{10}$, etc., y R^{10} es H o CH_3. En una realización, L^1-R^1 es n-hexilen-COOH o n-hexilen-$COOCH_3$.

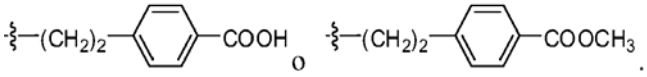
En otra realización de este aspecto de la invención, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-G^2-$(CH_2)_p$-R^1; y G^2 es



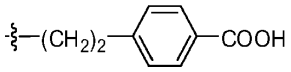
En otra realización, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-G^2-$COOR^{10}$ (es decir, p es 0), G^2 es



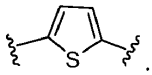
n es 2 o 3, y R^{10} es H o CH_3. En una realización, L^1-R^1 es



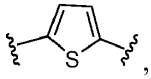
En otra realización, L^1-R^1 es



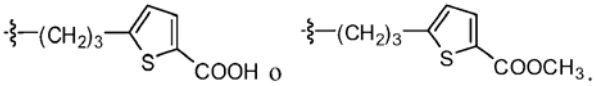
En otra realización de este aspecto de la invención L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-G^2-$(CH_2)_p$-R^1 y G^2 es



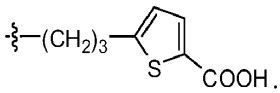
En otra realización, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-G^2-$COOR^{10}$ (es decir, p es 0), G^2 es



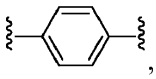
n es 2 o 3; y R^{10} es H o CH_3. En aún otra realización, L^1-R^1 es



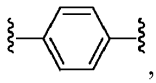
En otra realización más, L^1-R^1 es



En otra realización, L^1-R^1 es -CH_2-G^2-CH_2-$COOR^{10}$, G^2 es

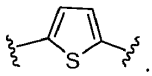


y R^{10} es H o CH_3. En otra realización, L^1-R^1 es -CH_2-G^2-CH_2-$COOR^{10}$, G^2 es

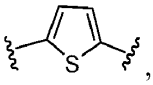


y R^9 es H.

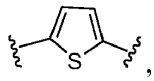
En aún otra realización de este aspecto de la invención, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-C≡C-G^2-$COOR^{10}$ y G^2 es



En otra realización más, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-C≡C-G^2-$COOR^{10}$, G^2 es

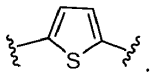


n es 1, y R^{10} es H o CH_3. En otra realización, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-C≡C-G^2-$COOR^{10}$, G^2 es

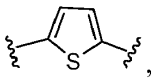


n es 1, y R^{10} es H.

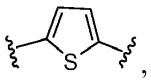
En otra realización de este aspecto de la invención, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-C(H)=C(H)-G^2-$COOR^{10}$ y G^2 es



En otra realización, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-C(H)=C(H)-G^2-$COOR^{10}$, G^2 es

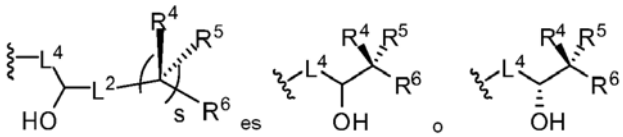


n es 1, y R^{10} es H o CH_3. En otra realización, L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-C(H)=C(H)-G^2-$COOR^{10}$, G^2 es

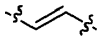


n es 1, y R^{10} es H.

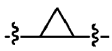
En otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (Ia), en la que



(es decir, L^2 es un enlace y s es 1), R^6 es arilo, heteroarilo, alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, o haloalquinilo C_3-C_{10}, (cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento) y L^4, R^4, y R^5 son como se definen en el presente documento. En una primera realización de este aspecto de la invención, L^4 es

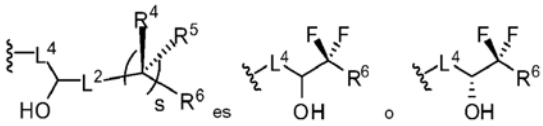


y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. En un grupo de compuestos de acuerdo con la primera realización, R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, o haloalquinilo C_3-C_{10}. En otro grupo de compuestos de esta realización, R^6 es alquilo C_3-C_{10} (por ejemplo, propilo, butilo, pentilo, octilo, etc.). En un subgrupo de compuestos, R^6 es n-propilo, n-butilo, o n-pentilo. En otro subgrupo, R^6 es n-butilo. En otro grupo de compuestos de la primera realización, R^6 es alquinilo C_3-C_{10} (por ejemplo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc.). En un subgrupo de compuestos, R^6 es but-2-in-1-ilo, pent-2-in-1-ilo, o hex-2-in-1-ilo. En otro subgrupo, R^6 es pent-2-in-1-ilo. En otro grupo de compuestos de acuerdo con la primera realización, R^6 es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En un grupo de compuestos, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), haloalquilo C_1-C_3 (por ejemplo, CF_3), o -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3 (por ejemplo, CH_2OCH_3). En una segunda realización de este aspecto de la invención, L^4 es -CH_2-CH_2- y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. En una tercera realización de este aspecto de la invención L^4 es -C≡C- y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. En una cuarta realización de este aspecto de la invención, L^4 es

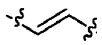


y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. Los grupos de compuestos de acuerdo con la segunda, tercera, y cuarta realizaciones incluyen aquellos donde R^6 es alquilo C_3-C_{10} (por ejemplo, propilo, butilo, pentilo, octilo, etc.), alquinilo C_3-C_{10} (por ejemplo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, etc.), o fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (por ejemplo, fluoro, cloro), haloalquilo C_1-C_3 (por ejemplo, CF_3), o -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3 (por ejemplo, CH_2OCH_3).

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

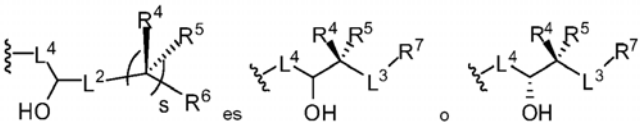


(es decir, L^2 es un enlace, s es 1, y R^4 y R^5 son fluoro), R^6 es arilo, heteroarilo, alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, o haloalquinilo C_3-C_{10}, (cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento), y L^4 es como se define en el presente documento. En una primera realización de acuerdo con este aspecto de la invención, L^4 es



y R^6 es arilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En un grupo de compuestos de acuerdo con la primera realización R^6 es fenilo, opcionalmente sustituido. En otro grupo de compuestos R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-C_{10}.

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

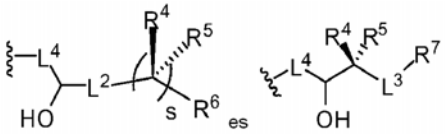


(es decir, L^2 es un enlace, s es 1, y R^6 es L^3-R^7), L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6 (cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro), y L^4, R^4, R^5, y R^7 son como se definen en el presente documento. En una primera realización de este aspecto de la invención, L^4 es

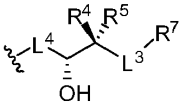
y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. En un grupo de compuestos de acuerdo con la primera realización, R^7 es cicloalquilo C_3-C_8 (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo), heteroarilo (por ejemplo, tienilo, furanilo), o heterociclilo (por ejemplo, tetrahidrofuranilo); en la que R^7 está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. En un grupo de compuestos de esta realización, L^3 es alquileno C_1-C_6 (por ejemplo, propileno, butileno, pentileno, etc.) y R^7 es fenilo, naftilo, tienilo, o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido. En otro grupo de compuestos de esta realización, L^3 es alquileno C_1-C_6 (por ejemplo, propileno, butileno, pentileno, etc.), donde el alquileno C_1-C_6 es un grupo alquileno de cadena lineal, y R^7 es fenilo opcionalmente sustituido. En un subgrupo de compuestos L^3 es n-propileno, n-butileno, o n-pentileno y R^7 es fenilo. En otro grupo de compuestos de esta realización, L^3 es alquenileno C_2-C_6 (por ejemplo, propenileno, butenileno, etc.) y R^7 es fenilo, naftilo, tienilo, o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido. En otro grupo de compuestos de esta realización, L^3 es alquinileno C_2-C_6 (por ejemplo, propinileno, butinileno, etc.) y R^7 es fenilo, naftilo, tienilo, o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido. En un subgrupo de compuestos, L^3 es $-CH_2-C\equiv C-$, y R^7 es fenilo. En una segunda realización de este aspecto de la invención, L^4 es $-CH_2-CH_2-$ y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. En una tercera realización de este aspecto de la invención L^4 es $-C\equiv C-$y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. En una cuarta realización de este aspecto de la invención, L^4 es

y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. Los grupos de compuestos de acuerdo con la segunda, tercera, y cuarta realizaciones incluyen aquellos donde L^3 es alquileno C_2-C_6 (por ejemplo, propileno, butileno, pentileno, etc.), alquenileno C_2-C_6 (por ejemplo, propenileno, butenileno, etc.), o alquinileno C_2-C_6 (por ejemplo, propinilo, butinilo, etc.), y R^7 es fenilo, naftilo, tienilo, o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido.

En otro aspecto de la invención,

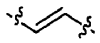


o

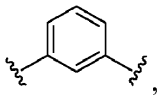


,

L^3 es $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ o $-G^5-C\equiv C-$; y L^4, G^3, G^4, G^5, R^4, R^5, R^7, m, y q son como se definen en el presente documento. En una primera realización de este aspecto de la invención, L^4 es

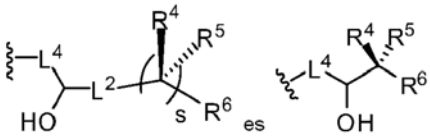


y R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3. En un grupo de compuestos de acuerdo con la primera realización, L^3 es $-G^5-C\equiv C-$, G^5 es

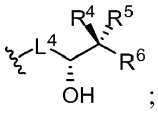


y R^7 es cicloalquilo C_3-C_8 (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo), arilo (por ejemplo, fenilo, naftilo), heteroarilo (por ejemplo, tienilo, furanilo), o heterociclilo (por ejemplo, tetrahidrofuranilo); en la que R^7 está opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En otro aspecto de la invención,



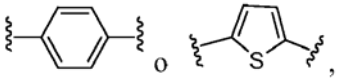
o



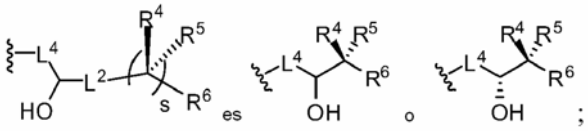
L^4 es $-C(R^2)=C(R^3)-$; R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno; R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo C_1-C_4; R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6 o alquinileno C_2-C_6; en la que el alquileno C_1-C_6 y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

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

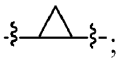
L^1-R^1 es alquileno C_3-C_7-R^1, en la que el alquileno C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; o L^1-R^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-R^1$, $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-R^1$, o $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-R^1$, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1,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



en la que G^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3; R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o alquilo C_1-C_4; y



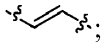
L^4 es $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$, $-C(R^2)=C(R^3)-$, $-C\equiv C-$, o



en la que R^2 y R^3 son cada uno H, CH_3, flúor o cloro; R^4 y R^5 son cada uno independientemente H, F, CF_3, o alquilo C_1-C_4; o R^4 y R^5 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_5; R^6 es arilo, alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-

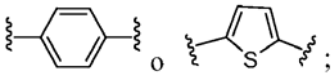
C_{10}, o L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6 en la que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

En una realización de acuerdo con el aspecto precedente de la invención, L^4 es



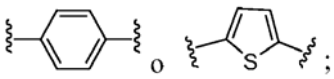
R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo C_1-C_4; R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; en la que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

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



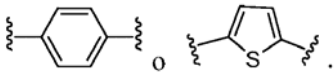
R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o alquilo C_1-C_4; R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3; L^3 es etinileno, propinileno, o butinileno; y R^6 es fenilo o alquilo C_1-C_6, en la que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3; y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

En un grupo de compuestos de acuerdo con la reivindicación precedente, L^1-R^1 es alquileno C_3-C_7-R^1; o L^1-R^1 es -$(CH_2)_n$-G^2-$(CH_2)_p$-R^1, en la que n es 2 o 3 y p es 0; G^2 es

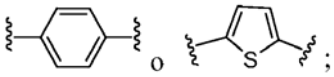


R^1 es $COOR^{10}$; y R^{10} es H o alquilo C_1-C_4.

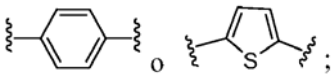
En un grupo de compuestos de acuerdo con la reivindicación precedente, R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3; R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6 o alquinileno C_2-C_6; en la que el alquileno C_1-C_6 y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3. En un subgrupo de compuestos, L^1 es alquileno C_3-C_7 o -$(CH_2)_n$-G^2-$(CH_2)_p$-, en la que n es 2 o 3 y p es 0; y G^2 es



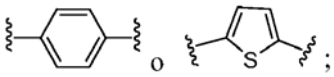
En otro subgrupo de compuestos, L^1 es alquileno C_3-C_7 o -$(CH_2)_n$-G^2-; n es 2 o 3; G^2 es



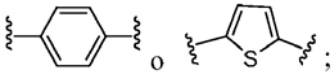
R^6 es propilo, butilo, pentilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, o L^3-R^7; L^3 es propileno, butileno, pentileno, propinileno, o butinileno; y R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es alquileno C_3-C_7 y R^6 es propilo, butilo, pentilo, propinilo, butinilo, pentinilo, o hexinilo. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es alquileno C_3-C_7 y R^6 es L^3-R^7; L^3 es propileno, butileno, pentileno, propinileno, o butinileno; y R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es -$(CH_2)_n$-G^2-, en la que n es 2 o 3; G^2 es



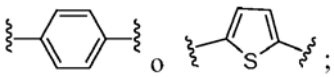
y R^6 es propilo, butilo, pentilo, propinilo, butinilo, pentinilo, o hexinilo. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-$, en la que n es 2 o 3; G^2 es



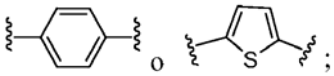
y R^6 es L^3-R^7; L^3 es propileno, butileno, pentileno, propinileno, o butinileno; y R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido. En un subgrupo adicional, L^1 es n-hexileno o $-(CH_2)_n-G^2-$, en la que n es 2 o 3; G^2 es



R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o CH_3; R^6 es n-butilo, but-2-in-1-ilo, pent-2-in-1-ilo, hex-2-in-1-ilo, o L^3-R^7; L^3 es n-propileno, n-butileno, o n-pentileno o $-CH_2-C\equiv C-$; y R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es n-hexileno; R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o CH_3; y R^6 es n-butilo, but-2-in-1-ilo, pent-2-in-1-ilo, o hex-2-in-1-ilo. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es n-hexileno; R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o CH_3; y R^6 es L^3-R^7; L^3 es n-propileno, n-butileno, n-pentileno o $-CH_2-C\equiv C-$; y R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-$, en la que n es 2 o 3; G^2 es

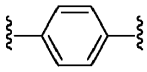


R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o CH_3; y R^6 es n-butilo, but-2-in-1-ilo, pent-2-in-1-ilo o hex-2-in-1-ilo. En otro subgrupo de compuestos, L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-$, en la que n es 2 o 3; G^2 es

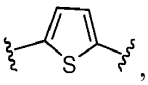


R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o CH_3; y R^6 es L^3-R^7; L^3 es n-propileno, n-butileno, n-pentileno o $-CH_2-C\equiv C-$; y R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido.

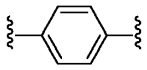
En otro grupo de compuestos de acuerdo con la reivindicación precedente, R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, o haloalquinilo C_3-C_{10}. En un subgrupo de compuestos, L^1 es alquileno C_3-C_7, en la que el alquileno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En un subgrupo adicional, R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, o alquinilo C_3-C_{10}; y L^1 es alquileno C_3-C_7. En otro subgrupo, L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y G^2 es



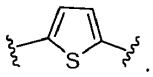
o



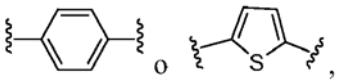
en la que G^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3. En un subgrupo adicional, R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, o alquinilo C_3-C_{10}; y L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, en la que n es 2 o 3 y p es 0; y G^2 es



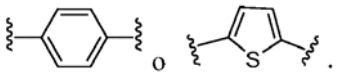
o



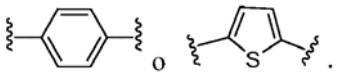
En otro grupo más de compuestos de acuerdo con la reivindicación precedente, R^6 es L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; en la que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3. En un subgrupo de compuestos, L^1 es alquileno C_3-C_7, en la que el alquileno C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro. En un subgrupo adicional de compuestos, R^6 es L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; R^7 es arilo u opcionalmente sustituido arilo; y L^1 es alquileno C_3-C_7. En aún otro subgrupo R^6 es L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido; y L^1 es alquileno C_3-C_7. En otro subgrupo, L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C{\equiv}C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y G^2 es



en la que G^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3. En un subgrupo adicional de compuestos, R^6 es L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; R^7 es arilo; L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, en la que n es 2 o 3, y p es 0; y G^2 es

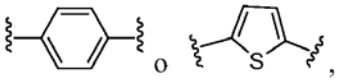


En aún otro subgrupo R^6 es L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; R^7 es fenilo o fenilo opcionalmente sustituido; y L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, en la que n es 2 o 3, y p es 0; y G^2 es

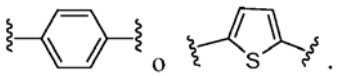


En aún otro subgrupo de compuestos de acuerdo con la reivindicación precedente, L^1 es alquileno C_3-C_7, en la que el alquileno C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro.

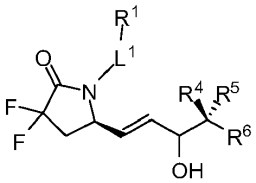
En otro grupo de compuestos de acuerdo con la reivindicación precedente, L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C{\equiv}C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y G^2 es



en la que G^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3. En un subgrupo de compuestos, L^1 es $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, en la que n es 2 o 3, p es 0, y G^2 es



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



(II)

en la que:

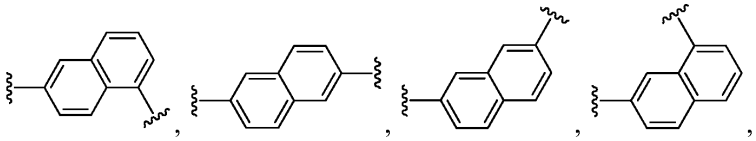
L^1 es

a) alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7, o alquinileno C_3-C_7, en la que el alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7, o alquinileno C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;

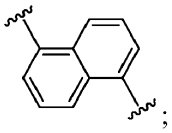
b) $-(CH_2)_t$-G-$(CH_2)_p$-; en la que t es 0, 1 o 2, p es 0, 1, 2 o 3, y t + p = 0, 1, 2, 3 o 4; o

c) $-(CH_2)_n$-G^1-$(CH_2)_p$-, $-(CH_2)_n$-G^2-$(CH_2)_p$-, $-(CH_2)_n$-C≡C-G^2- o $-(CH_2)_n$-C(R^{13})=C(R^{13})-G^2-, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

G es

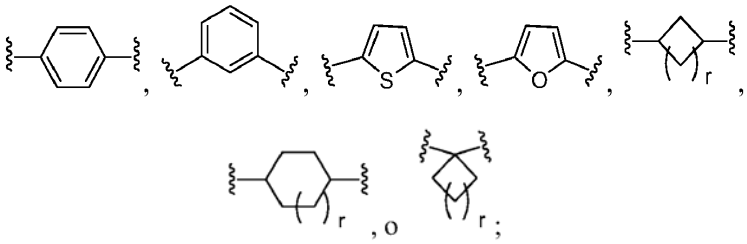


o



G^1 es O, C(O), S, S(O), $S(O)_2$, o NR^8; en la que R^8 es H, alquilo C_1-C_4, o alquilcarbonilo C_1-C_4;

G^2 es



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

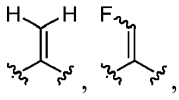
R^1 es $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, CH_2OR^{10}, SO_3R^{10}, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $PO(OR^{10})_2$, o tetrazol-5-ilo;
R^{10} es H, alquilo C_1-C_4, o arilo;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_4, COR^{12}, OR^{10}, o SO_2R^{12};

R^{12} es alquilo C_1-C_4;

R^{13}, en cada caso, es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

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



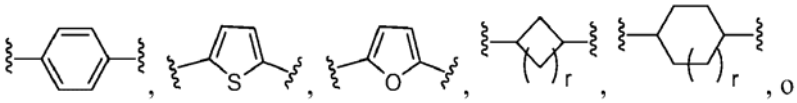
o

R^6 es arilo, heteroarilo, alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; en la que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3; y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3; y en la que el alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, y haloalquinilo C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, CH_2OR^{10}, SO_3R^{10}, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $PO(OR^{10})_2$, y tetrazol-5-ilo;

L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ o $-G^5-C\equiv C-$; en las que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y en las que m y q son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3 y m + q = 0, 1, 2, 3 o 4;

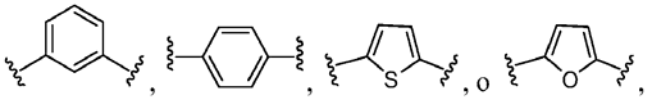
G^3 es O, C(O), S, S(O), $S(O)_2$, o NR^9; en la que R^9 es H, alquilo C_1-C_4, o alquilcarbonilo C_1-C_4;

G^4 es



en la que G^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3;

G^5 es

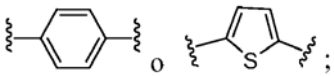


en la que G^5 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, y haloalcoxi C_1-C_3;

R^7 es cicloalquilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3; y

r es 0 o 1.

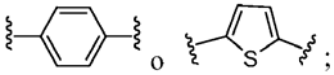
En una realización de acuerdo con el aspecto precedente, L^1 es alquileno C_3-C_7, $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6; G^2 es



R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o alquilo C_1-C_4; R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4; R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquinileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; y R^7

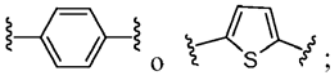
es arilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En otra realización de acuerdo con el aspecto precedente, L^1 es alquileno C_3-C_7 o $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, en la que n es 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 2, 3, 4, 5 o 6; G^2 es



R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o alquilo C_1-C_4; R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4; R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquinileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; y R^7 es arilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En otra realización, L^1 es alquileno C_3-C_7 o $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, en la que n es 2 o 3, p es 0; G^2 es



R^1 es $COOR^{10}$; R^{10} es H o alquilo C_1-C_4; R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o alquilo C_1-C_4; R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; L^3 es alquileno C_1-C_6, alquinileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; y R^7 es arilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

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

7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;

7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxidec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxidec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E)*-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((*S*)-3-hidroxi-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((*S*)-3-hidroxi-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;

7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
(*R*)-1-(6-(1*H*-tetrazol-5-il)hexil)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-etilheptanamida;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(metilsulfonil)heptanamida;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*Z*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 3-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)hept-5-inoico;
ácido (*Z*)-7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 4-((2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 4-(2-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 3-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoico;
ácido 4-((2-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((3*S*,4*S*,*E*)-7-ciclohexil-3-hidroxi-4-metilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-(naftalen-2-il)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-(naftalen-1-il)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-7-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-metilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-(*m*-tolil)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((3*S*,4*S*,*E*)-7-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-4-metilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3S,4S,E)-3-hidroxi-7-(3-(metoximetil)fenil)-4-metilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-(feniltio)hex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenoxihex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((3*S*,4*S*,*E*)-4-etil-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-isopropil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;

ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenil-4-(trifluorometil)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((*R*,*E*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metileno-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((*R*,*E*)-4-(difluorometilen)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico; y
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-3-(1-(3-fenilpropil)ciclobutil)prop-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en forma de estereoisómeros en los que están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos " R" y "S" usados en el presente documento son configuraciones que se definen en las Recomendaciones de 1974 de la IUPAC, Sección E, Estereoquímica Fundamental, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30.

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

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

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

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

Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C, están dentro del ámbito de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o como agonistas del receptor EP_4.

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

Métodos de tratamiento

Los compuestos de la invención son agonistas del receptor EP_4 y son útiles en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades sensibles a un agonista del receptor EP_4. Algunas afecciones o enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen presión intraocular elevada, glaucoma, hipertensión ocular, ojo seco, edema macular, degeneración macular, alopecia (solos o en combinación, por ejemplo, con un inhibidor de L-PGDS o un inhibidor de H-PGDS o en combinación tanto con un inhibidor de L-PGDS como con un inhibidor de H-PGDS; Garza, L. A. *et al*, Science Translational Medicine, 2012, 4(126), 126ra34), accidente cerebrovascular (Liang, X. *et al*, Journal de Clinical Investigation, 2011, 121(11), 4362-4371), lesión cerebral debida

a traumatismo, dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética, ciática, neuralgia postherpética, neuropatía relacionada con VIH, neuralgia del trigémino, ductus arterioso, dolor inducido por quimioterapia), baja densidad ósea debido a osteoporosis (Cameron, K. O. *et al*, Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 1799-1802) o tratamiento con glucocorticoides, fractura ósea, pérdida ósea debido a enfermedad periodontal, procedimientos quirúrgicos, cáncer, o traumatismo. Los usos adicionales de los compuestos de la invención incluyen el uso en el aumento de la densidad ósea en la preparación del hueso para recibir implantes dentales u ortopédicos, revestimientos de implantes para mejorar la integración ósea, y uso en todas las formas de fusión espinal.

La presente invención proporciona métodos de tratamiento que comprenden administrar a un paciente que lo necesite: (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato de cualquiera de ellos; o (ii) una composición que comprende cualquiera del compuesto, sal, o solvato precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
En un aspecto, la invención proporciona un método para tratar glaucoma, osteoporosis, fractura ósea, baja densidad ósea debida a enfermedad periodontal, o dolor neuropático.

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

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

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

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica que comprende los compuestos de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de los presentes compuestos significa cantidades suficientes de los compuestos para tratar trastornos, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se ha de entender que la dosificación diaria total de los compuestos y composiciones la puede decidir el médico al cargo dentro del ámbito del juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular puede depender de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud e historia médica anterior, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración, y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, es una práctica bien conocida en la técnica comenzar con una dosis de compuesto a niveles inferiores que los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consigue el efecto deseado. Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variar para obtener de ese modo una cantidad del compuesto o compuestos activos que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular y un modo de administración particular. En el tratamiento de ciertas afecciones médicas, se puede requerir la administración repetida o crónica de los compuestos para conseguir la respuesta terapéutica deseada. "Administración repetida o crónica" se refiere a la

administración de compuestos diariamente (es decir, cada día) o intermitentemente (es decir, no cada día) durante un período de días, semanas, meses, o mayor. En particular, el tratamiento de afecciones crónicas dolorosas puede requerir tal administración repetida o crónica de los compuestos. Los compuestos que se describen en el presente documento pueden hacerse más eficaces tras administración repetida o crónica de un modo tal que las dosis terapéuticamente eficaces en la administración repetida o crónica pueden ser inferiores que las dosis terapéuticamente eficaces de una administración individual.

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

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

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

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

Composiciones farmacéuticas

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

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

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

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

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa una carga, diluyente, material de encapsulación o formulación auxiliar de cualquier tipo, sólida, semisólida o líquida inerte no tóxica. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero no limitados a, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero no limitados a,

almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero no limitados, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero no limitados a, manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como, pero no limitados a, aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero no limitados a, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como, pero no limitados a, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua exenta de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones tamponadas con fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como, pero no limitados a, lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el juicio del formulador.

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

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

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

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

Algunas formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, cemento, masilla, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes de retardo de disolución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) adsorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al*. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en (J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 y siguientes). Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado por reacción de una función de base libre con un ácido orgánico adecuado. Algunas sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternarizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como, pero no limitados a, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Se obtienen de ese modo productos solubles o dispersables en agua o aceite. Algunos ejemplos de ácidos que se puede emplear para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

Las sales de adición básica se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos por reacción de un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, pero no limitada a, el hidroxilo, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria terciaria. Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, pero no limitados a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes no tóxicos de amonio cuaternario y aminas

incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

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

Química y ejemplos

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

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

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

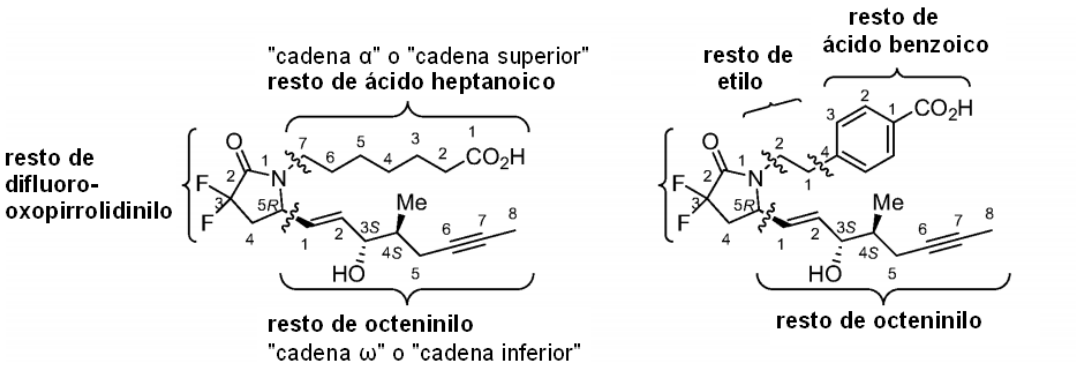
Además, el experto en la materia entenderá que, en algunos casos, el orden en el que se introducen los restos puede variar. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula (I) depende de los compuestos particulares que se van a sintetizar, el compuesto de partida,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

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

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

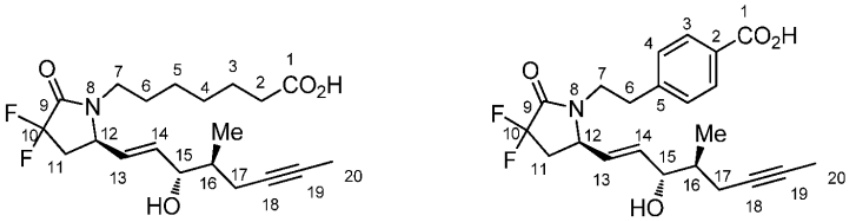
De forma análoga, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto, se puede obtener llevando a cabo uno de los procedimientos anteriores usando un isómero geométrico puro como material de partida, o mediante resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o los compuestos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

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



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

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



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

La cromatografía líquida-espectros de masas (LC/MS) se obtuvieron usando un equipo Agilent LC/MSD G1946D o un equipo Agilent 1100 Serie LC/MSD Trap G1311A o G2435A. Las cuantificaciones se obtuvieron en un espectrofotómetro de UV-visible Cary 50 Bio.

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

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

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

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

Los análisis por cromatografía en capa fina (TLC) se llevaron a cabo en placas de gel de sílice de 250 µm Uniplate™ (Analtech, Inc., n.º de catálogo 02521) y se revelaron por lo general mediante visualización usando ácido sulfúrico concentrado al 50 % en volumen en una pulverización con agua, a menos que se indique otra cosa.

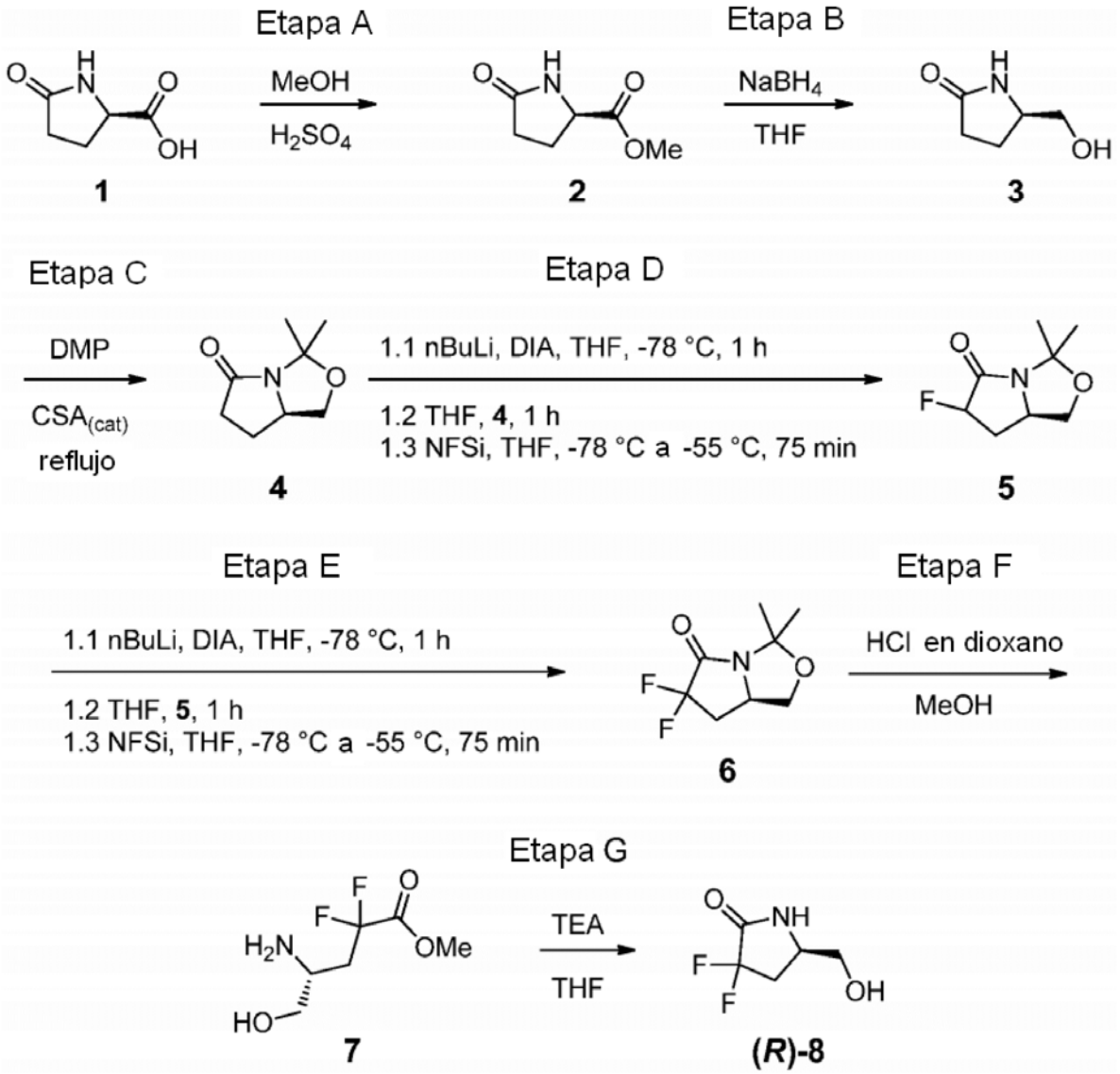
Cuando se usan en la presente solicitud, las siguientes abreviaturas tienen el significado que se expone a continuación:

Ac es acetilo;
ACN es acetonitrilo;
BBr_3 es tribromuro de boro;
Bn es bencilo;
$BnNH_2$ es bencilamina;
BSA es alúmina de suero bovino;
CH_2Cl_2 es diclorometano;
$CHCl_3$ es cloroformo;

$CDCl_3$ es deuterocloroformo;
CSA es ácido alcanforsulfónico;
DCC es *N*,*N'*-diciclohexilcarbodiimida;
DME es 1,2-dimetoxietano;
DMF es *N*,*N*-dimetilformamida;
DMP es 2,2-dimetoxipropano (también denominado dimetil acetal de acetona);
DMSO es dimetilsulfóxido;
DBU es 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;
DIA es diisopropilamina;
DMAP es 4-dimetilaminopiridina;
EDC/EDAC es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida;
EDTA es ácido etilendiaminatetraacético;
EE es etoxiet-1-ilo;
ee es exceso enantiomérico;
EIA es inmunoensayo enzimático;
Et es etilo;
EtOAc es acetato de etilo;
EtOH es etanol;
Et_3N es trietilamina;
HCl es cloruro de hidrógeno;
HOBt es 1-hidroxibenzotriazol;
Me es metilo;
MeOH es metanol;
MTBE es metil *terc*-butil éter;
NaOMe es metóxido sódico;
nBuLi o n-BuLi es *n*-butil litio;
NFSi es N-fluorobencenosulfonimida;
NHS es N-hidroxisuccinimida;
NMP es 1-metil-2-pirrolidinona;
PG es un grupo protector;
Ph es fenilo;
$Pd(PPh_3)_4$ es *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio;
PhMe es tolueno;
ta es temperatura ambiente;
TBAF es fluoruro de tetrabutilamonio;
TBS o TBDMS es *terc*-butildimetilsililo;
*t*Bu o t-Bu es *terc*-butilo;
TEA es trietilamina;
TFA es ácido trifluoroacético;
THF es tetrahidrofurano;
TMS es trimetilsililo; y
Tris-HCl es clorhidrato de 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol.

La estructura principal de γ-lactama común a los compuestos de la presente invención puede derivar del compuesto intermedio de difluorooxopirrolidinilo, (R)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona ((*R*)-8), que se puede preparar a partir del ácido (*R*)-(+)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico disponible en el mercado (ácido D-piroglutámico) (1) como se ilustra en el Esquema 1.

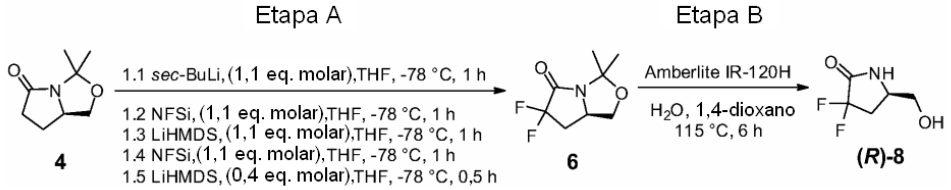
Esquema 1



El ácido D-piroglutámico (1) puede experimentar esterificación catalizada por ácido en un disolvente de alcohol, tal como metanol, como se ilustra en la Etapa A. El éster intermedio resultante (2) se puede reducir con borohidruro sódico en un disolvente, tal como THF, al alcohol intermedio (*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (3) como se muestra para la Etapa B. Las siguientes Etapas C, D, E, F, y G se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos que se describen en el documento de Patente US 2009/0275537. La protección simultánea de los grupos alcohol y amida del compuesto intermedio 3 mediante la adición catalizada por ácido de 2,2-dimetoxipropano (Etapa C) proporciona el compuesto intermedio protegido 4. La posterior desprotonación por etapas repetida seguida de la adición de fluoroelectrófilo usando NFSi (Etapas D y E) proporciona el compuesto intermedio de α,α-difluoropirrolidona 6. El tratamiento del compuesto intermedio 6 con HCl en 1,4-dioxano y metanol (Etapa F) retira el grupo protector y abre el anillo de lactama para proporcionar el compuesto intermedio 7. La formación de anillo (Etapa G) se consigue con el uso de una base, tal como trietilamina, para proporcionar (R)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona ((*R*)-8).

Una preparación alternativa de (R)-8 se ilustra en el Esquema 1A.

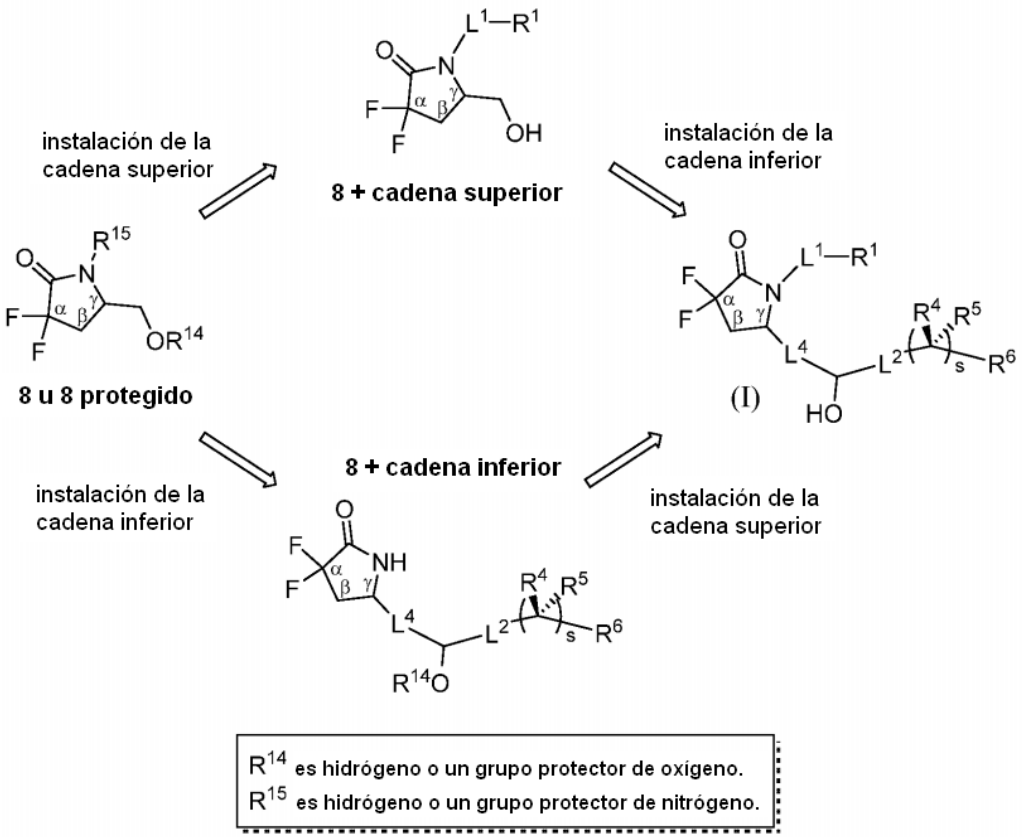
Esquema 1A



El compuesto intermedio (*R*)-3,3-dimetiltetrahidro-3*H*,5*H*-pirrolo[1,2-*c*]oxazol-5-ona (4) se puede convertir directamente en su difluoro análogo (R)-6,6-difluoro-3,3-dimetiltetrahidro-3*H*,5*H*-pirrolo[1,2-*c*]oxazol-5-ona (6) en un método en un solo paso (Etapa A) que comprende la adición de una solución que comprende *sec*-butil litio (aproximadamente 1,1 equivalentes molares de *sec*-butil litio) a una solución que comprende 4 (reactivo limitante) en THF a -78 ºC, agitación durante aproximadamente una hora a -78 ºC, adición posterior de una solución que comprende NFSi (aproximadamente 1,1 equivalentes molares de NFSi), agitación durante aproximadamente otra hora a -78 ºC, adición de una solución que comprende LiHMDS (aproximadamente 1,1 equivalentes molares), agitación durante aproximadamente otra hora a -78 ºC, adición posterior de una solución que comprende NFSi (aproximadamente 1,1 equivalentes molares de NFSi), agitación durante aproximadamente otra hora a -78 ºC, adición de una solución que comprende LiHMDS (aproximadamente 0,4 equivalentes molares), y agitación durante aproximadamente 30 minutos. El compuesto intermedio 5 se puede convertir posteriormente directamente en (R)-8 por tratamiento (Etapa B) con una resina de intercambio iónico de tipo gel fuertemente ácida.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de 8 u 8 O-protegido mediante las rutas generales que se ilustran en el Esquema 2.

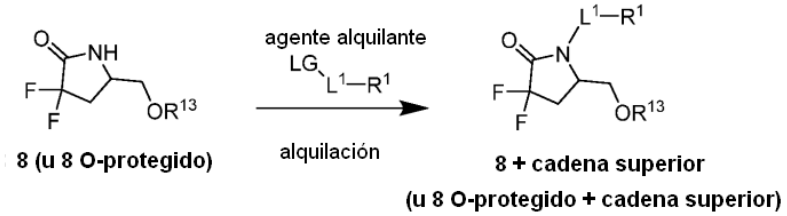
Esquema 2



Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de 8 u 8 protegido, por ejemplo, mediante un proceso que comprende en primer lugar instalar la cadena superior con una reacción de formación de enlace nitrógeno-carbono (usando 8 u 8 *O*-protegido), en la que el átomo de nitrógeno del anillo de γ-lactama de 8 forma un enlace covalente con el átomo de carbono apropiado de la cadena superior para proporcionar el correspondiente

compuesto intermedio 8 + cadena superior que se muestra en el Esquema 2. En algunos aspectos de la presente invención, la reacción de formación de nitrógeno-carbono comprende una reacción de alquilación entre 8 o un análogo protegido en oxígeno de 8 y un agente de alquilación que comprende el resto de cadena superior y un grupo saliente como se ilustra en el Esquema 2A. En algunos aspectos de la presente invención, el agente de alquilación es un haluro de alquilo tal como un yoduro de alquilo, bromuro de alquilo, o triflato de alquilo. En otros aspectos de la presente invención, el agente de alquilación es un bromuro de alilo. En otros aspectos de la presente invención, el agente de alquilación es un haluro de propargilo tal como un bromuro de propargilo.

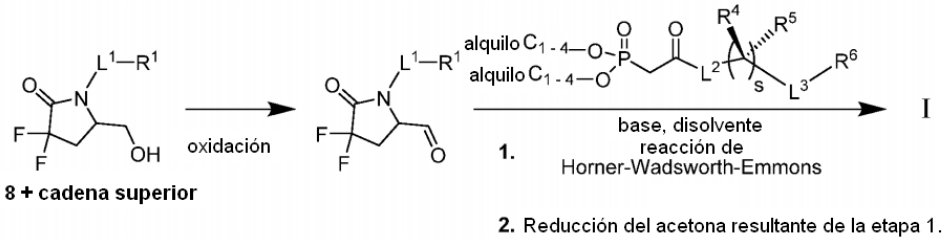
Esquema 2A



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

La instalación de la cadena superior puede ir seguida de un proceso que comprende la instalación de la cadena inferior por medio de una reacción de formación de enlace carbono-carbono, en la que el átomo de carbono del grupo hidroximetilo unido a la posición γ del anillo de lactama del compuesto intermedio 8 + cadena superior forma un enlace covalente (enlace carbono-carbono sencillo, doble, o triple) con el átomo de carbono de la cadena inferior apropiado para proporcionar el correspondiente compuesto (I). En algunos aspectos de la presente invención, el compuesto intermedio 8 + cadena superior (directamente de la reacción de alquilación o su análogo *O*-protegido que tiene que experimentar una desprotección posterior) se oxida al correspondiente aldehído intermedio, que se puede someter posteriormente a condiciones de reacción de Horner-Wadsworth-Emmons en presencia de un compañero de acoplamiento de β-cetoéster de fosfonato, después de la reacción posterior de la cetona resultante en el correspondiente alcohol, para proporcionar los compuestos (I), en los que L^4 es un doble enlace carbono-carbono, como se ilustra en el Esquema 1B.

Esquema 1B



Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), se pueden preparar a partir de 8 u 8 protegido, por ejemplo, mediante un proceso que comprende instalar en primer lugar la cadena inferior con una reacción de formación de enlace carbono-carbono (usando 8 o un 8 *N*-protegido), en la que el átomo de carbono del grupo hidroximetilo unido a la posición γ del anillo de lactama del compuesto intermedio 8 forma un enlace covalente (enlace carbono-carbono sencillo, doble, o triple) con el átomo de carbono de la cadena inferior apropiado para proporcionar el correspondiente compuesto intermedio 8 + cadena inferior que se muestra en el Esquema 2. La instalación de la cadena inferior puede ir seguida de un proceso que comprende la instalación de la cadena superior por medio de una reacción de formación de enlace nitrógeno-carbono, en la que el átomo de nitrógeno del anillo de γ-lactama de 8 + cadena inferior forma un enlace covalente con el átomo de carbono de la cadena superior apropiado para proporcionar el correspondiente compuesto (I).

En algunos aspectos de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que ciertos compuestos intermedios 8 + cadena superior pueden experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena superior de un modo tal que se facilita la instalación y/o modificación química de la cadena

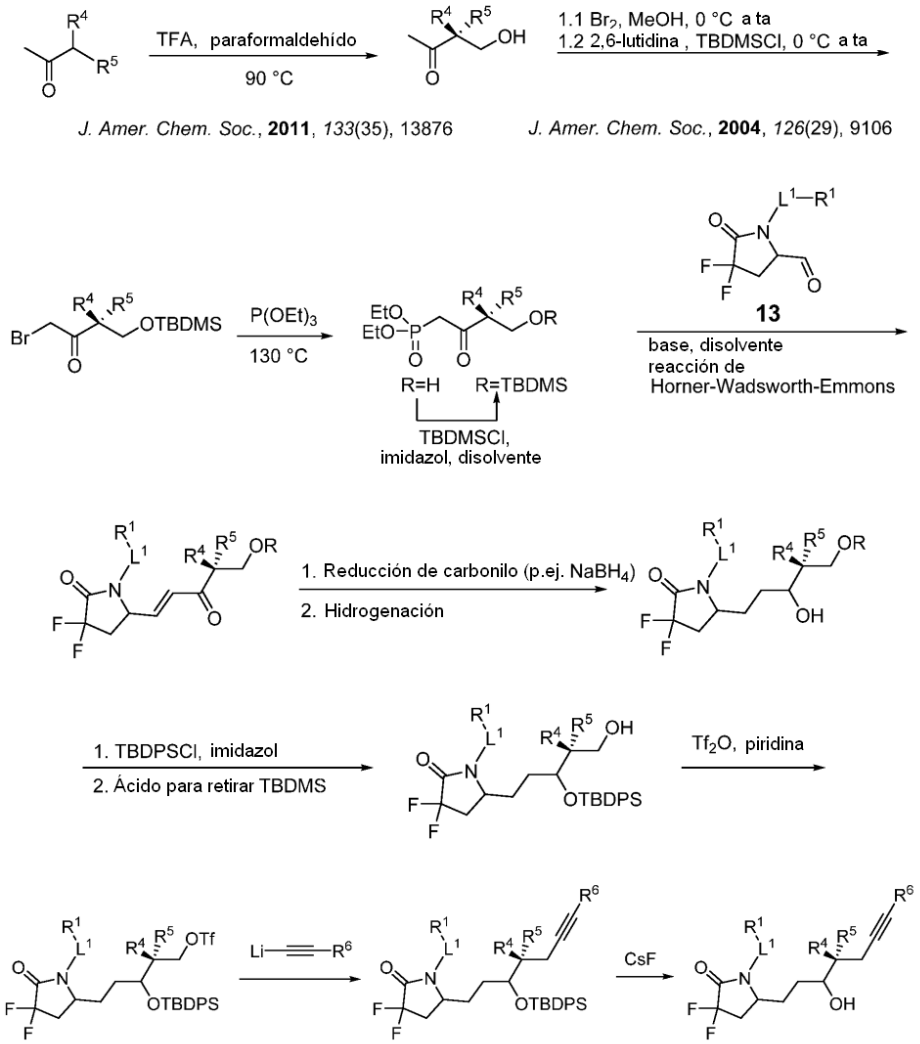
inferior.

En aspectos adicionales de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que cierto compuesto intermedio 8 + cadena superior puede experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena superior de un modo tal que al menos un grupo funcional particular u otro rasgo estructural no incorporado a dicho compuesto intermedio, se incorpora a la estructura del compuesto (I) de la invención.

En algunos aspectos de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que ciertos compuestos intermedios 8 + cadena inferior pueden experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena superior de un modo tal que se facilita la instalación y/o modificación química de la cadena superior.

En aspectos adicionales de la presente invención, la ruta sintética a un compuesto (I) comprende un proceso en el que cierto compuesto intermedio 8 + cadena inferior puede experimentar una reacción química o una serie de reacciones químicas, que se conocen en la técnica o se desvelan en el presente documento, que modifican químicamente la cadena inferior de un modo tal que al menos un grupo funcional particular u otro rasgo estructural no incorporado a dicho intermedio, se incorpora a la estructura del compuesto (I) de la invención. Para algunas realizaciones del compuesto (I) en el que L^4 es enlace carbono-carbono sencillo, la síntesis puede comprender la secuencia de etapas que se muestra en el Esquema 2C.

Esquema 2C



La omisión de la etapa de hidrogenación del Esquema 2C puede proporcionar los compuestos de Fórmula (I) en la que L^4 es un doble enlace carbono-carbono y en la que se pueden incorporar diversos R^4 y R^5. En algunos aspectos,

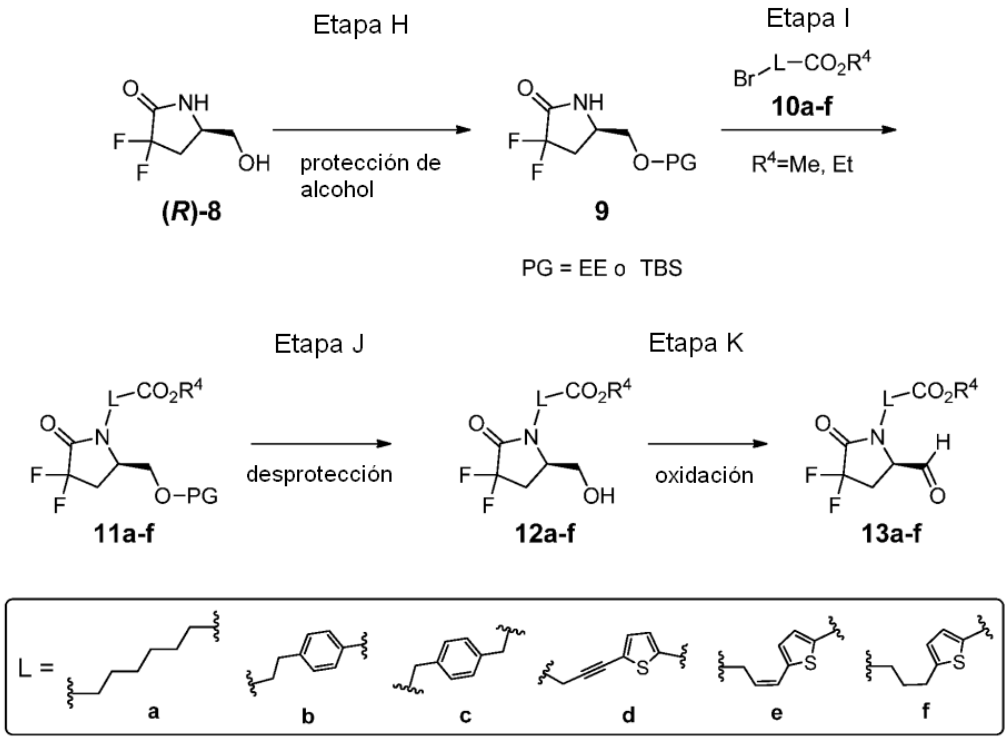
R^4 y R^5 se determinan mediante la cetona de partida usada en la secuencia de la ruta química. Algunas cetonas que se pueden utilizar para este fin y están disponibles en el mercado incluyen butan-2-ona, pentan-2-ona, 3-metil-2-butanona (Aldrich), ciclopropil metil cetona (Aldrich), ciclobutil metil cetona (Aldrich), y 1-ciclopentiletanona (Aldrich). Las cetonas de partida y los acetilenos sustituidos también pueden estar disponibles de acuerdo con procedimientos publicados o métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

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

Boutagy, J. y Thomas, R. Chemical Reviews, 1974, 74, 87-99.
Wadsworth, W. S., Jr. Organic Reactions, 1977, 25, 73-253.
Walker, B. J. en Organofosforous Reagents in Organic Synthesis, Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: Nueva York, 1979, pp. 155-205.
Schlosser, M. *et al*., Phosphorous and Sulfur and the Related Elements, 1983, 18(2-3), 171-174.
Maryanoff, B. E. y Reitz, A. B. Chemical Reviews, 1989, 89(4), 863-927.
Kelly, S. E. en Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B.M. y Fleming, I. Ed.; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 1, pp. 729-817.
Kolodiazhnyi, O. I., Phosphorus Ylides, Chemistry and Application in Organic Synthesis; Wiley-VCH: Nueva York, 1999.
Otra reacción de formación de enlace carbono-carbono que se puede usar para instalar la cadena inferior es la reacción de olefinación de Peterson, que se revisa en Ager, D. J. Organic Reactions, 1990, 38, 1-223.

Algunos aldehídos que se pueden usar en la etapa de olefinación implicada en la preparación de compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos intermedios 13a-f, que se pueden preparar generalmente a partir de (*R*)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona ((*R*)-8), como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3

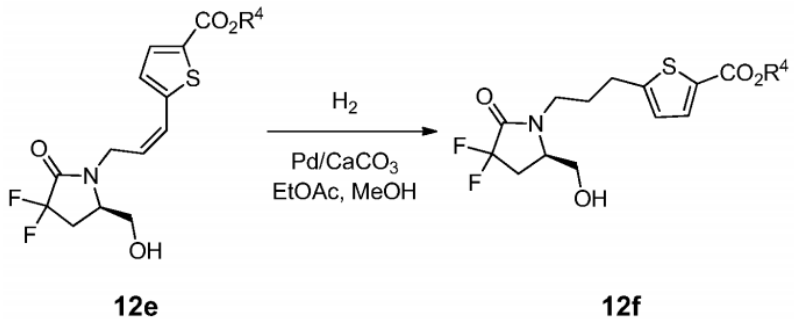


El resto hidroxilo del compuesto intermedio (R)-8 se puede proteger (Etapa H) por reacción con etil vinil éter (EVE)

en presencia de TFA o cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBDMSCl) en presencia de una base, tal como imidazol, para proporcionar la especie EE-protegida o TBS-protegida (9), respectivamente. La *N*-alquilación de uno de los compuestos intermedios protegidos de α,α-difluoropirrolidona (9) con un agente de alquilación, tal como uno de 10a-f, proporciona el correspondiente compuesto intermedio 11a-f (Etapa I). La desprotección de alcohol (Etapa J) y posterior oxidación controlada del alcohol (Etapa K) proporciona los correspondientes aldehídos intermedios 13a-f que se pueden emplear en la etapa de olefinación posterior.

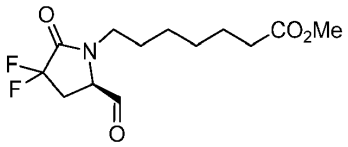
El aldehído intermedio 13f se puede adquirir alternativamente mediante la hidrogenación de los alcoholes intermedios protegidos 11d o 11e a 11f o los alcoholes intermedios sin proteger 12d o 12e a 12f, seguido de la posterior desprotección (para 11f) y oxidación controlada a 13f. Un ejemplo de reacción de hidrogenación se ilustra en el Esquema 4. La reducción catalizada por paladio del doble enlace carbono-carbono interno del compuesto intermedio 12e (Esquema 4) para proporcionar alcohol intermedio 12f seguido de la oxidación controlada del alcohol proporciona el aldehído intermedio 13f como se ilustra en el Esquema 3, Etapa K.

Esquema 4

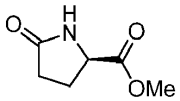


A continuación se describen procedimientos detallados para preparar los aldehídos intermedios.

Preparación de (R)-7-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (13a)

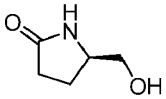


Esquema 1, Etapa A: Preparación de (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo (2) a partir de ácido (*R*)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (1)



A una solución que consistía en ácido (*R*)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico (ácido 1,D-piroglutámico de Chem-Impex International, 12,6 g, 97,4 mmol) en metanol (100 ml) se añadió ácido sulfúrico (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetona-diclorometano (3:7 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (13,3 g, 95 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,42 (disolvente del sistema: acetona-diclorometano 3:7 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,25 (t, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,5-2,2 (m, 4H).

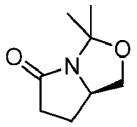
Esquema 1, Etapa B: Preparación de (R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (3)



A una solución que consistía en (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metilo (compuesto intermedio 2, 13,2 g, 115 mmol) en metanol (100 ml) a 0 ºC se añadió borohidruro sódico (10,5 g, 278 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC hasta la finalización, momento en el que se añadió ácido acético (3 ml). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con metanol-cloroformo (1:9 v/v) para

proporcionar el compuesto intermedio del título (12,9 g, 97 %) en forma de un sólido incoloro; TLC f_R 0,33 (disolvente del sistema: metanol-cloroformo 1:9 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,17 (s, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,64-3,40 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,2-2,05 (m, 1H), 1,88-1,7 (m, 1H).

Esquema 1, Etapa C: Preparación de (*R*)-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (4)



A una solución que consistía en (R)-5-hidroximetil-2-pirrolidinona (Alfa Aesar, 5,3 g, 46 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (DMP) (40 ml, 326 mmol) se añadió ácido alcanforsulfónico (530 mg). La mezcla se llevó a reflujo a 75 ºC durante 4 horas, y posteriormente se concentró al vacío. A continuación se añadió DMP reciente (40 ml) y la mezcla se llevó a reflujo durante una noche. Después de la concentración, el residuo remanente se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptanos (1:2 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (3,6 g) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,20 (disolvente del sistema heptanos:acetato de etilo 50:50 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,3-4,2 (1H, m), 4,1 (1H, dd), 3,5 (1H, t), 2,9-2,7 (1H, m), 2,6-2,5 (1H, m), 2,2-2,1 (1H, m), 1,9-1,7 (1H, m), 1,7 (3H, s), 1,5 (3H, s); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 156,2 (M+1).

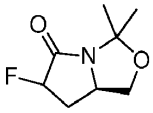
Esquema 1, Etapa C: Primera preparación alternativa de (*R*)-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (4)

A una mezcla que consistía en (R)-5-hidroximetil-2-pirrolidinona (20 g, 174 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (1,4 l, 11,400 mmol) se añadió ácido alcanforsulfónico (1,0 g, 4,3 mmol). La mezcla en agitación se calentó a 75 ºC durante 20 horas. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (1:70 v/v) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21,2 g, 78 %); TLC f_R 0,6 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexano 25:75 v/v); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 156,1 (M+H)$^+$, 178,1 (M+Na)$^+$; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,3-4,2 (m, 1H), 4,1 (dd, 1H), 3,5 (t, 1H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,9-1,7 (m, 1H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 3H).

Esquema 1, Etapa C: Segunda preparación alternativa de (*R*)-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (4)

A una mezcla que consistía en (R)-5-hidroximetil-2-pirrolidinona (50,0 g, 434 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (533 ml, 4300 mmol) se añadió ácido alcanforsulfónico (2,85 g, 10,8 mmol). La mezcla en agitación se llevó a reflujo a 88 ºC durante 1,5 horas, mientras se retiraba metanol por destilación. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a 95 ºC durante una hora, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con trietilamina (5 ml), y se agitó durante 5 minutos. A continuación, la mezcla se diluyó con hexanos-acetato de etilo (500 ml, 1:3 v/v) y se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 50 % de cloruro sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cristalización en hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (30,48 g, 45 %); TLC f_R 0,4 (disolvente del sistema: metanol:diclorometano 5:95 v/v) MS (ESI$^+$) *m*/*z* 156,1 (M+H)$^+$, 178,1 (M+Na)$^+$; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,3-4,2 (m, 1H), 4,1 (dd, 1H), 3,5 (t, 1H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,9-1,7 (m, 1H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 3H).

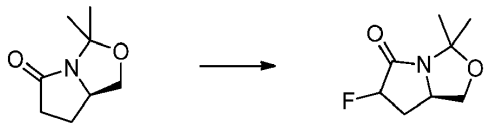
Esquema 1, Etapa D: Preparación de (*R*)-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo [1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (5)



A una mezcla que consistía en diisopropilamina (6,5 ml, 46 mmol) y THF (75 ml) a -78 ºC se añadió gota a gota una solución de nBuLi (2,5 M en hexanos, 18 ml, 44 mmol), y la solución resultante se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota una solución que consistía en (*R*)-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (compuesto intermedio 4, 3,6 g, 23 mmol) en THF (25 ml), y la solución resultante se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota una solución que consistía en *N*-fluorobencenosulfonimida (9,5 g, 30 mmol) en THF (50 ml), y la solución resultante se mantuvo en agitación durante 75 minutos por debajo de -55 ºC, y posteriormente se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se calentó a temperatura ambiente. El material orgánico se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se concentró hasta un aceite de color oro, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo:heptanos (1:3 v/v) proporcionó una mezcla aproximadamente 1:1 de los diastereómeros del compuesto intermedio del título (1,54 g) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema heptanos:acetato de etilo 50:50 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5,4-5,2 (m, 1H), 5,2-5,0 (m, 1H), 4,5-4,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 2H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,5 (t, 1H), 3,4

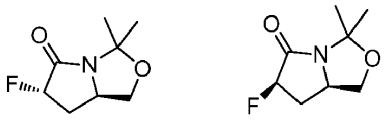
(t, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,1-1,8 (m, 2H), 1,7 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 3H) 1,5 (s, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -102,2 (dd, ~0,5F, J = 264,2, 13,2 Hz), -103,5 (ddd, ~0,5F, J = 264,3, 26,5, 14,6 Hz); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 174,1 (M+1).

Esquema 1, Etapa D: Preparación alternativa de (7aR)-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (5)



A una solución que consistía en (R)-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (compuesto intermedio 4, 18,5 g, 119 mmol) en THF seco (400 ml) a -75 ºC se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (74,5 ml, 149 mmol, 2 M en heptanos/THF/etilbenceno de Sigma Aldrich) durante 20 minutos, y a continuación se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se trató a continuación con una solución que consistía en *N*-fluorobencenosulfonimida (56,6 g, 167 mmol, NFSi, de Oakwood Chemical) en THF (300 ml) con adición constante durante 30 minutos, y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas, calentando a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El material orgánico se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 50 % de cloruro sódico, seguido de una solución saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo (200 ml) y se trató con heptano (200 ml), causando la formación de un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo al 50 % en heptano. El filtrado combinado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se trató con heptano (200 ml), formando un segundo precipitado. El segundo precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo al 50 % en heptano. El filtrado se concentró y el residuo (31 g) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-hexanos (1:3 v/v) proporcionó muestras puras de cada uno de los dos diastereómeros del compuesto del título en forma de sólidos de color canela (4,1 g de cada uno) y una parte de diastereómeros mezclados (3,8 g de una proporción aproximadamente 1:1). La masa total de los dos productos de diastereómero aislados fue 12,0 g (65 % del rendimiento total).

(6*S*,7a*R*)-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazol-5(3*H*)-ona (5.1α) y (6*R*,7a*R*)-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazol-5(3*H*)-ona (5.1β)



5.1α **5.1β**

La separación de los dos isómeros por cromatografía, como se ha descrito anteriormente, proporcionó los dos diastereómeros puros.

(5.1α) TLC f_R 0,55 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexanos 60:40 v/v); HPLC en un instrumento Agilent 1100, detector ultravioleta a 210 nm, fase estacionaria columna Gemini 3μ C18, 50 x 2 mm, fase móvil, gradiente de agua-metanol-ácido acético durante 4 min (90:10:0,1 a 10:90:0,1), tiempo de retención 2,33 minutos; MS (ESI$^+$) *m*/*z* 174,1 (M+H)$^+$; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5,085 (ddd, *J* = 51,6, 6,0, 0,8 Hz, 1H) 4,5-4,4 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,4 (dd, 1H), 2,5-2,3 (m, 1H), 2,1-1,7 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,5 (s, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -184,5 (ddd, *J* = 52, 41, 22 Hz, 1F).

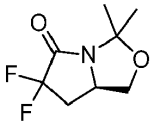
(5.1β) TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexanos 60:40 v/v); HPLC en un instrumento Agilent 1100, detector ultravioleta a 210 nm, fase estacionaria columna Gemini 3μ C18, 50 x 2 mm, fase móvil, gradiente de agua-metanol-ácido acético durante 4 min (90:10:0,1 a 10:90:0,1), tiempo de retención 1,69 minutos; MS (ESI$^+$) *m*/*z* 174,1 (M+H)$^+$; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5,325 (ddd, *J* = 52,4, 9,9, 7,7 Hz, 1H) 4,2 (dd, 1H), 4,0-3,9 (m, 1H), 3,5 (dd, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,0-1,9 (m, 1H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 MHz) δ -185,9 (dd, *J* = 52, 23 Hz, 1F).

Esquema 1, Etapa E: Preparación de (R)-6,6-difluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazol-5(3*H*)-*ona* (6)

A una solución que consistía en (7aR)-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (8,0 g, 46,2 mmol, mezcla de diastereómeros de 5.1) en THF seco (300 ml) a -75 ºC se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (50,8 ml, 50,8 mmol, LiHMDS 1 M en THF) gota a gota durante diez minutos, y a continuación se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se trató a continuación con una solución que consistía en *N*-fluorobencenosulfonimida (17,5 g,

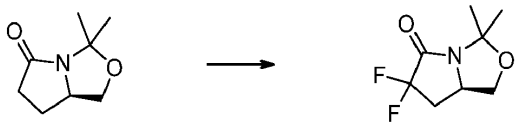
55,4 mmol) en THF (100 ml) con adición constante durante diez minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió *bis*(trimetilsilil)amida de litio (10,0 ml, 10 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas, calentando a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa al 50 % de cloruro de amonio. El material orgánico se extrajo con acetato de etilo-heptano (5:1). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 50 % de cloruro sódico, agua, y una solución saturada de cloruro sódico, y a continuación se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-hexanos (1:5 v/v) proporcionó los compuestos del título en forma de un sólido de color castaño (7,39 g; 79 %); TLC f_R 0,70 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexanos 50:50 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,3 (dd, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,5 (t, 1H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,2-2,0 (m, 1H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 3H).

Esquema 1, Etapa E: Preparación de (*R*)-6,6-difluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (6)



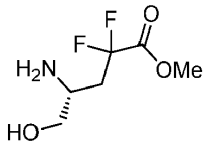
A una mezcla que consistía en diisopropilamina (2,2 ml, 8,9 mmol) y THF (40 ml) a -78 ºC se añadió gota a gota una solución de *n*BuLi (2,5 M en hexanos, 6,0 ml, 15 mmol), y la solución resultante se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota una solución que consistía en (7aR)-6-fluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazol-5(3*H*)-ona (compuesto intermedio 5, 1,54 g, 8,90 mmol) en THF (25 ml), y la solución resultante se agitó durante una hora. Se añadió gota a gota una solución que consistía en *N*-fluorobencenosulfonimida (3,5 g, 11 mmol) en THF (25 ml), y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 75 minutos por debajo de -55 ºC. La mezcla de reacción se inactivó posteriormente con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se calentó a temperatura ambiente. El material orgánico se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se filtró, y el filtrado se concentró hasta un aceite de color oro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo:heptanos (1:5 v:v) proporcionó el compuesto intermedio del título (1,28 g, 75 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema heptanos:acetato de etilo 50:50 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,3 (dd, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,5 (t, 1H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,2-2,0 (m, 1H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 3H); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 192,1 (M+1).

Esquema 1A, Etapa A: Preparación alternativa de (R)-6,6-difluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo [1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (6)



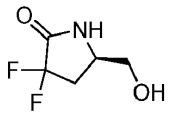
A una mezcla que consistía en (*R*)-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (4) (15,5 g, 100 mmol) en THF seco (300 ml) a -78 ºC se añadió *sec*-butil litio (78,5 ml, 110 mmol, 1,4 M en ciclohexano, de Sigma Aldrich) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una hora y posteriormente se trató con una mezcla que consistía en *N*-fluorobenceno sulfonimida (35 g, 111 mmol, NFSi, de Oakwood) en THF (100 ml) con adición constante durante cinco minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante otra hora, después de la cual se añadió gota a gota solución de *bis*(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS, 110 ml, 110 mmol, 1,0 M en THF, de Sigma Aldrich) durante cinco minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante otra hora, después de la cual se añadió una mezcla que consistía en NFSi (34,4 g, 109 mmol) en THF (100 ml) durante cinco minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante dos horas, después de las cuales se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (40 ml, 40 mmol, 1 M en THF) a la mezcla de reacción a -78 ºC, que posteriormente se agitó durante 30 minutos. El baño de refrigeración se retiró y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa saturada al 50 % de cloruro sódico, y una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-hexanos (1:3 v/v) proporcionó del compuesto del título en forma de un sólido (11,64 g; 61 %); TLC f_R 0,4 (disolvente del sistema: metanol-diclorometano 5:95 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,3 (dd, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,5 (t, 1H), 2,9-2,7 (m, 1H), 2,2-2,0 (m, 1H), 1,7 (s, 3H), 1,5 (s, 3H).

Esquema 1, Etapa F: Preparación de (R)-4-amino-2,2-difluoro-5-hidroxipentanoato de metilo (7)



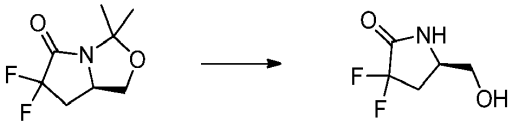
A una solución enfriada con hielo que consistía en (R)-6,6-difluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-c]oxazol-5(3*H*)-ona (compuesto intermedio 6, 1,28 g, 6,70 mmol) en metanol (20 ml) se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (3,0 ml, 12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla resultante se concentró y el producto concentrado se usó sin purificación; TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema diclorometano-metanol 93:7 v/v).

Esquema 1, Etapa G: Preparación de (*R*)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona ((*R*)-8)



A una solución que consistía en (R)-4-amino-2,2-difluoro-5-hidroxipentanoato de metilo (compuesto intermedio 7, 6,70 mmol) en THF (25 ml) se añadió trietilamina (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol:diclorometano (1:20 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (540 mg) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema diclorometano:metanol 93:7 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,7-3,6 (w, 1H), 3,6-3,4 (m, 2H), 3,4-3,2 (m, 1H), 2,7-2,4 (m, 1H), 2,4-2,1 (m, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 152,1 (M+1); (ESI$^-$) *m/z* 150,1 (M-1).

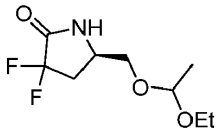
Esquema 1A, Etapa B: Preparación alternativa de (R)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona ((*R*)-8)



A una solución que consistía en (R)-6,6-difluoro-3,3-dimetiltetrahidropirrolo[1,2-*c*]oxazol-5(3*H*)-ona (compuesto intermedio 6, 12,5 g, 65,4 mmol) en agua-1,4-dioxano (300 ml, 1:1 v/v) se añadió Amberlite IR-120H* (6,23 g). La mezcla de reacción se calentó a 115 ºC durante 6 horas y posteriormente se filtró a través de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida, usando aditivos de tolueno y etanol para ayudar a eliminar el agua, para proporcionar un residuo. El residuo se lavó con dietil éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (8,8 g; 89 %), que se usó posteriormente sin purificación adicional; TLC f_R 0,25 (disolvente del sistema: acetato de etilo:hexanos 70:30 v/v).

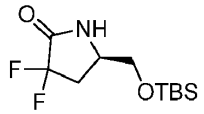
*Resina de intercambio iónico Amberlite IR-120H, resina de tipo gel fuertemente ácida con funcionalidad ácido sulfónico, CAS: 39389-20-3. Se lavaron 75 g de Amberlite y se decantaron tres veces con agua desionizada. El cuarto lavado se filtró usando filtración por succión y la resina semiseca se lavó rápidamente con 2-propanol y a continuación dietil éter. La resina se secó para dar 54 g de resina en forma de perlas de fluido libre de color pardo oscuro.

Esquema 3, Etapa H: Preparación de (5*R*)-5-((1-etoxietoxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-2-ona (9; PG = EE)



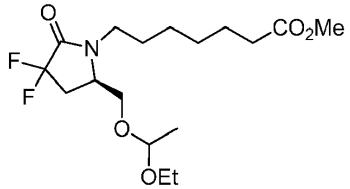
A una solución que consistía en (R)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (compuesto intermedio 8, 540 mg, 3,57 mmol) en diclorometano (20 ml) y THF (10 ml) se añadió etil vinil éter (1,4 ml, 15 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (20 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y solución salina saturada (5 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico, secarse, y concentrarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol:diclorometano (1:60 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (726 mg) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema: diclorometano:metanol 93:7 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,8-4,6 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 2H), 3,5-3,4 (m, 2H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 1H), 1,3 (d, 3H), 1,2 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 241,1 (M+NH_3), 246,1 (M+Na); (ESI$^-$) *m/z* 222,1 (M-1).

Esquema 3, Etapa H: Preparación de (*R*)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-2-ona (9; PG = TBS)



A una solución que consistía en (R)-3,3-difluoro-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (compuesto intermedio 8, 880 mg, 3,57 mmol) en DMF (10 ml) y THF (10 ml) se añadió *terc*-butildimetilclorosilano (1,40 g, 9,23 mmol) seguido de imidazol (800 mg, 6,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (55 ml, 2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua:solución salina saturada 1:1 (3 x 10 ml) y solución salina saturada (5 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico, filtrarse, y concentrarse. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol:diclorometano (1:50 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (1528 mg, 99 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol 95:5 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,8-3,7 (m, 1H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,5-3,4 (m, 1H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 0,8 (s, 9H), 0,0 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 266,1 (M+1).

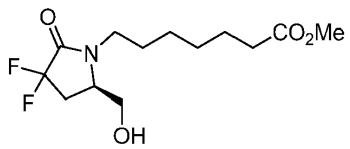
Esquema 3, Etapa I: Preparación de 7-((5*R*)-5-((1-etoxietoxi)metil)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (11a)



A una suspensión que consistía en hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 18 mg, 0,45 mmol) y yoduro sódico (74 mg, 0,49 mmol) en DMF (5 ml) se añadió gota a gota una solución de (5*R*)-5-((1-etoxietoxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-2-ona (compuesto intermedio 9; PG = EE, 100 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas seguido de 50 ºC durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota 7-bromoheptanoato de metilo (10a, Alfa Aesar, 120 mg, 0,538 mmol) y la agitación continuó durante una noche a 50 ºC. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N (20 ml), una solución acuosa al 5 % de tiosulfato sódico (10 ml), solución salina saturada a 50 % (4 x 25 ml), y solución salina saturada (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol:diclorometano (1:100 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (128 mg, 78 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,95 (disolvente del sistema: diclorometano:metanol 93:7 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 4,7 (dc, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,75-3,4 (m, 8H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,65-2,35 (m, 1H), 2,3 (t, 2H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,3 (m, 4H), 1,3 (d, 3H), 1,2 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 383,2 (M+NH_3), 388,1 (M+Na).

Preparación alternativa de 11a: a una suspensión que consistía en hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 108 mg, 2,7 mmol) y yoduro sódico (450 mg, 3,0 mmol) en DMF (30 ml) se añadió gota a gota una solución que consistía en (5*R*)-5-((1-etoxietoxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-2-ona (compuesto intermedio 9; PG = EE, 600 mg, 2,68 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas seguido de 50 ºC durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota 7-bromoheptanoato de metilo (disponible en Alfa Aesar, 720 mg, 2,23 mmol) y la agitación continuó durante una noche a 50 ºC. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N, una solución acuosa al 5 % de tiosulfato sódico, solución acuosa saturada de cloruro sódico al 50 %, y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol:diclorometano (1:125 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (888 mg, 90 %) en forma de un sólido de color castaño; TLC f_R 0,95 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol 93:7 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 383,2 $(M+NH_4)^+$, 388,1 $(M+Na)^+$.

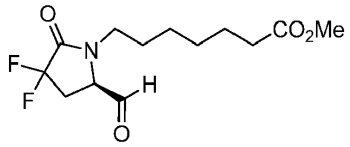
Esquema 3, Etapa J: Preparación de (R)-7-(3,3-difluoro-5-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (12a)



A una solución que consistía en 7-((5*R*)-5-((1-etoxietoxi)metil)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (compuesto intermedio 11a, 113 mg, 0,310 mmol) en metanol (10 ml) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se

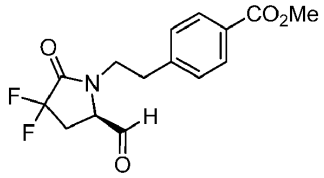
concentró para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (1:80 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (86 mg, 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; TLC f_R 0,55 (disolvente del sistema: metanol-diclorometano 7:93 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,85-3,6 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,2-3,1 (m, 1H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,3 (t, 2H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 4H); MS (ESI$^+$) *m/z* 311,2 (M+ $^+NH_4$), 316,1 (M+Na).

Esquema 3, Etapa K: Preparación de (R)-7-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il) heptanoato de metilo (13a)

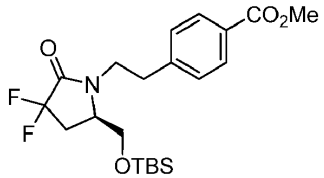


A una solución que consistía en (R)-7-(3,3-difluoro-5-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (compuesto intermedio 12a, 85 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (150 mg, 0,348 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró posteriormente. Sin procesamiento adicional, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (1:200 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (76,6 mg, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido; TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema: metanol-diclorometano 7:93 v/v).

Preparación de (*R*)-4-(2-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (13b)



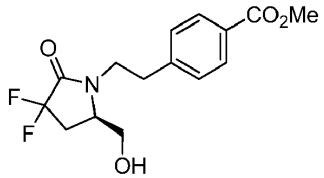
Esquema 3, Etapa I: Preparación de (*R*)-4-(2-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (11b; PG = TBS)



A una suspensión que consistía en hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 61 mg, 1,5 mmol) y yoduro sódico (251 mg, 1,67 mmol) en DMF (40 ml) se añadió gota a gota una solución que consistía en (*R*)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-2-ona (compuesto intermedio 9; PG = TBS, 370 mg, 1,39 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas seguido de 50 ºC durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota 4-(2-bromoetil)benzoato de metilo (406 mg, 1,67 mmol) en DMF (5 ml), y la agitación se continuó durante una noche a 50 ºC. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 N, una solución acuosa al 5 % de tiosulfato sódico, solución salina saturada al 50 %, y solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo:heptano (fuerza del disolvente creciente, 1:50 v/v a 1:10 v/v) seguido de elución con metanol-diclorometano (1:50 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (39 mg, 6,6 %); TLC f_R 0,6 (disolvente del sistema: heptano:acetato de etilo 70:30 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,9 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,74-3,48 (m, 2H), 3,46-3,35 (m, 2H), 3,1-2,9 (m, 2H), 2,48-2,18 (m, 2H), 0,8 (s, 9H), 0,0 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 445,1 (M+NH_3).

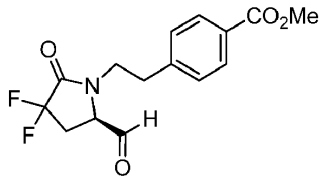
Se consiguió una mejora significativa del rendimiento (con respecto a la (*R*)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-2-ona) mediante adiciones repetidas de hidruro sódico y 4-(2-bromoetil)benzoato de metilo a la mezcla de reacción.

Esquema 3, Etapa J: (R)-4-(2-(3,3-difluoro-5-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (12b)



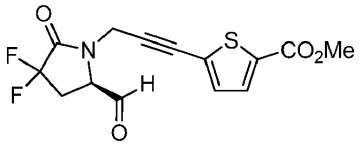
A una solución que consistía en (*R*)-4-(2-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (11b, 180 mg, 0,42 mmol) en THF (10 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,55 ml, 1 M en THF), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución salina saturada-agua 1:1 (3 x 15 ml) y una vez con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (fuerza del disolvente creciente, 1:200 v/v a 1:30 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (147 mg); TLC f_R 0,5 (disolvente del sistema: metanol-diclorometano 5:95 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,9 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,48 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,1-2,8 (m, 2H), 2,48-2,22 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 331 (M+ $^+NH_4$).

Esquema 3, Etapa K: Preparación de (*R*)-4-(2-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (13b)



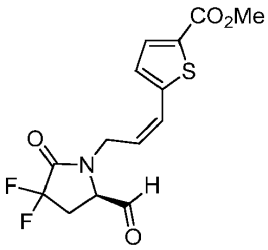
Se preparó (R)-4-(2-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo a partir de 12b usando el procedimiento de oxidación (Etapa K) descrito para la preparación del compuesto intermedio 13a a partir del compuesto intermedio 12a; TLC f_R 0,4 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol 95:5 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 9,2 (s, 1H), 7,9 (dd, 2H), 7,24 (dd, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74-3,48 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,1-2,8 (m, 2H), 2,48-2,22 (m, 2H).

Preparación de (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (13d)



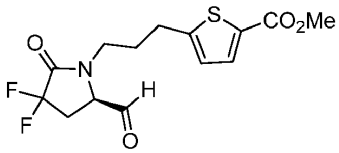
Se prepara (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo de la forma que se describe para la preparación del compuesto intermedio 13a excepto en que se usa 5-(3-bromoprop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (10d) en la Etapa I en lugar de 7-bromoheptanoato de metilo.

Preparación de (*R*,*Z*)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (13e)

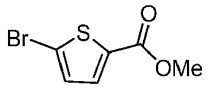


Se prepara (*R*,*Z*)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo de la misma forma que se describe para la preparación del compuesto intermedio 13a excepto en que se usa (Z)-5-(3-bromoprop-1-en-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (10e) en la Etapa I en lugar de 7-bromoheptanoato de metilo.

Preparación de (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (13f)

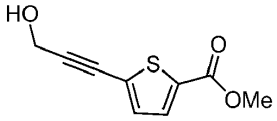


Preparación de 5-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo



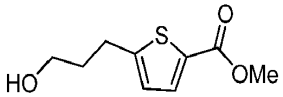
A una solución enfriada con hielo que consistía en ácido 5-bromo-2-tiofenocarboxílico (Oakwood Products, 5,1 g, 25 mmol) en acetato de etilo (200 ml) y metanol (20 ml) se añadió TMS diazometano (2 M en dietil éter, 20 ml, 40 mmol) durante 20 minutos. Se observó desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se agitó durante una hora. A continuación, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. El material volátil se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (1:50 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (5,4 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco; TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema heptanos:acetato de etilo 90:10 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,5 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,9 (s, 3H).

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



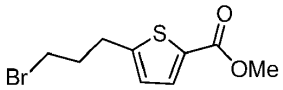
A una solución que consistía en 5-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo (5,4 g, 24 mmol) en benceno (60 ml) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (676 mg, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió a continuación, rápidamente en una porción, una solución que consistía en yoduro de cobre (360 mg, 1,8 mmol) y n-butilamina (5,0 ml, 48 mmol en benceno (10 ml) seguido de adición lenta de alcohol propargílico (2,2 ml, 36 mmol) en benceno (30 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante cinco días y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml). El material orgánico se extrajo con dietil éter (3 x 300 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml) y solución salina saturada (2 x 50 ml) antes de secarse sobre sulfato sódico y concentrarse hasta un aceite de color pardo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (1:9 v:v) proporcionó el compuesto intermedio del título (4,39 g, 93 %); TLC f_R 0,7 (disolvente del sistema heptanos:acetato de etilo 50:50 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$). δ 7,6 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,0 (t a, 1H).

Preparación de 5-(3-hidroxipropil)tiofeno-2-carboxilato de metilo



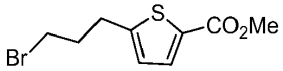
A una solución que consistía en 5-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxilato de metilo (700 mg, 3,57 mmol) en metanol (10 ml) se añadió paladio sobre carbonato de calcio, al 5 % (2,0 g). La atmósfera de reacción se reemplazó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante dos horas. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (1:100 v:v) proporcionó el compuesto intermedio del título (650 mg, 91 %); TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema diclorometano-metanol 93:7 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,2 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,8-1,7 (m a, 1H); MS (ESI$^+$) *m/z* 201,1 (M+ 1), 223,0 (M+Na).

Preparación de 5-(3-bromopropil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (10f)

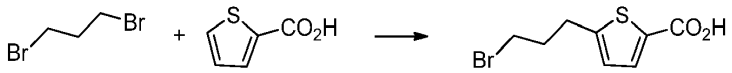


A una solución que consistía en 5-(3-hidroxipropil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (633 mg, 3,17 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 ºC se añadieron tetrabromuro de carbono (1,56 g, 4,43 mmol) y trifenilfosfina (1,23 g, 4,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (1:20 v:v) proporcionó el compuesto intermedio del título (2,56 g); TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema heptano-acetato de etilo 75:25 v/v); MS (ESI+) *m/z* 263,0 (M+1); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,0-1,9 (m, 2H).

Preparación alternativa de 5-(3-bromopropil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (10f)

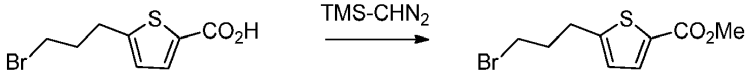


Preparación de ácido 5-(3-bromopropil)tiofeno-2-carboxílico



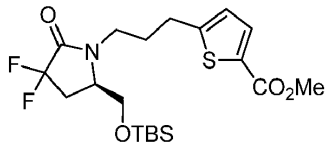
A una solución que consistía en ácido tienoico (10 g, 78 mmol) en THF (150 ml) a -78 ºC se añadió una solución de LDA (85 ml, 170 mmol, 2 M en heptanos/THF/etilbenceno, Sigma-Aldrich) gota a gota durante 20 minutos, y la mezcla de reacción se agitó 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadió a continuación dibromopropano (23,8 g, 117 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadieron 50 ml de cada una de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y HCl 6 N. El material orgánico se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (24,0 g). El producto se usó sin purificación adicional; TLC f_R 0,5 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexanos-ácido acético 30:70:1 v/v).

Preparación de 5-(3-bromopropil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (10f)



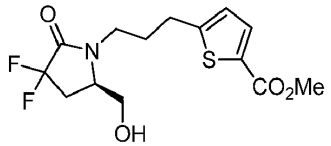
A una solución que consistía en ácido 5-(3-bromopropil)tiofeno-2-carboxílico (del procedimiento anterior, 24 g, 78 mmol) en acetato de etilo (150 ml) y metanol (15 ml) a 0 ºC se añadió TMS-diazometano (50 ml, 100 mmol, 2 M) gota a gota durante una hora. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas La mezcla de reacción se concentró a presión reducida sin procesamiento. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (1:80 v/v) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,95 g; 24 % en dos etapas); TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexanos 15:85 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 263, 265 (bromos isotópicos, cada uno $(M+H)^+$); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,5 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,3 (t, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,1-2,0 (m, 2H).

Esquema 3, Etapa I: Preparación de (R)-5-(3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (11f; PG = TBS)



A una suspensión que consistía en hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 458 mg, 11,5 mmol) y yoduro sódico (1,79 g, 12,0 mmol) en DMF (60 ml) se añadió gota a gota una solución que consistía en (*R*)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoropirrolidin-2-ona (5; PG = TBS, 2,9 g, 10,9 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, tiempo después del cual se añadió gota a gota una mezcla que consistía en 5-(3-bromopropil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (10f, 3,16 g, 12,0 mmol, preparación descrita anteriormente) en DMF, y la agitación se continuó a 50 ºC durante 16 horas. La mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo-heptano 2:1. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico al 50 %, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secaron sobre sulfato sódico. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (1:5 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (4,6 g; 93 %); TLC f_R 0,30 (disolvente del sistema: heptanos:acetato de etilo 75:25 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,3-3,1 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,6-2,4 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 1H), 2,0 (s, 3H), 1,2 (t, 1H), 0,8 (s, 9H), 0,0 (s, 6H); MS (ESI$^+$) *m/z* 465,1 $(M+ NH_4)^+$.

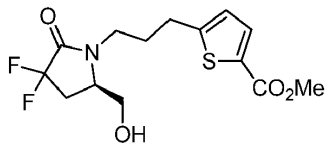
Esquema 3, Etapa J: Preparación de (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (12f)



A una solución que consistía en (R)-5-(3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (11f; PG = TBS, 5,15 g, 11,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió TBAF (1 M en THF, 14,96 ml, 14,96 mmol) durante dos horas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se trató con una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico al 50 %, seguido de una solución acuosa

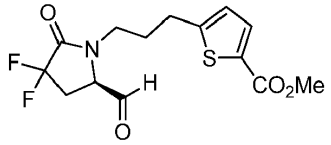
saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (1:80 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,4 g; 88 %); TLC f_R 0,5 (disolvente del sistema: metanol-diclorometano 5:95 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,8-3,6 (m, 4H), 3,3-3,1 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,6-2,4 (m, 2H), 2,1-1,9 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m/z* 351,0 $(M+NH_4)^+$.

Esquema 3, Etapa J: Preparación alternativa de (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-(hidroximetil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (12f)



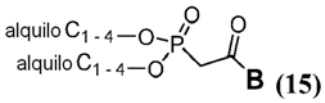
A una solución que consistía en (R)-5-(3-(5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (11f; PG = TBS, 305 mg, 0,682 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl 1 M (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano 5:95 (v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (178 mg, 78,4 %) en forma de un aceite; TLC f_R 0,4, disolvente del sistema: metanol-diclorometano 5:95 (v/v).

Esquema 3, Etapa K: Preparación de (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (13f)



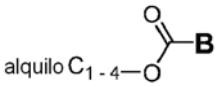
Se preparó (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo a partir de 12f usando el procedimiento de oxidación (Etapa K) descrito para la preparación del compuesto intermedio 13a a partir del compuesto intermedio 12a para proporcionar el compuesto intermedio del título (80 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido; TLC f_R 0,60 (disolvente del sistema: metanol-diclorometano 7:93 v/v).

Los β-cetoésteres de fosfonato orgánicos tales como



(15)

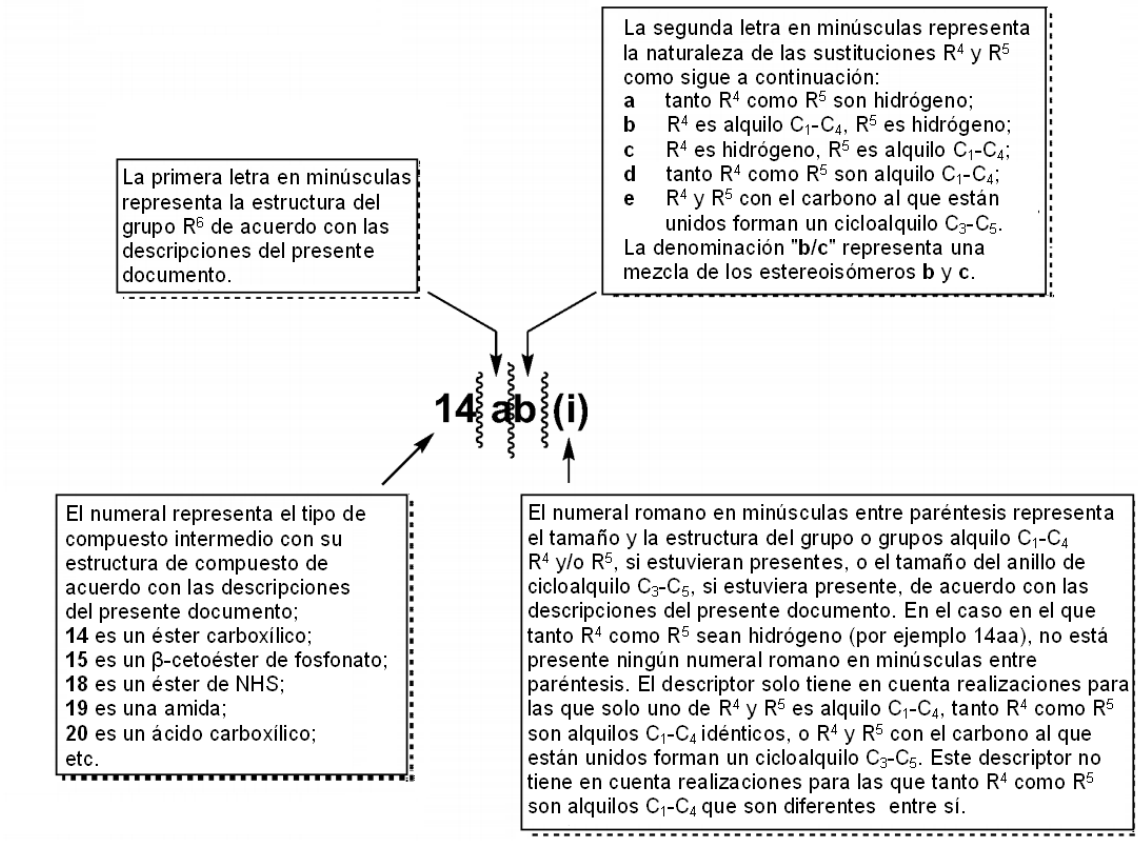
se pueden usar como compañeros de acoplamiento de reacción con aldehídos tales como 13a-f en una reacción de tipo Horner-Emmons-Wadsworth para instalar la estructura principal de la cadena inferior de la lactama. Tales β-cetoésteres de fosfonato se pueden preparar por acoplamiento de un éster carboxílico apropiado



(14)

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

Los ésteres carboxílicos 14 pueden estar disponibles en el mercado o prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado como se muestra en los Esquemas 7a-g. El sistema de numeración, que comprende diversos descriptores numéricos, alfabéticos en minúsculas, y numerales romanos en minúsculas, para los compuestos intermedios que comprenden el componente B, tales como los ésteres carboxílicos 14, los β-cetoésteres de fosfonato 15, los ésteres de NHS 18, las amidas 19, los ácidos carboxílicos 20, y las (*S*)-3-(B-carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas 21 que se encuentran en los Esquemas, Tablas, y Ejemplos del presente documento se interpretarán como sigue a continuación:



Un éster carboxílico, 14(a-o)a o 14(a-o)b/c(i-viii), se puede preparar en dos etapas a partir de malonato de dietilo disponible en el mercado o un material de partida apropiado de 2-(alquil C_1-C_4) malonato de dietilo disponible en el mercado. La reacción del material de partida de malonato con una base de amida de litio apropiada, tal como LDA o LiHMDS, o una base de hidruro apropiada, tal como hidruro sódico, o una base de alcóxido, tal como etóxido sódico, seguido de un agente de alquilación apropiado R^6-X^1, como se ilustra en el Esquema 7a, Etapa A, proporciona el correspondiente malonato de dietilo 2-R^6-sustituido 16. La descarboxilación posterior (Etapa B) proporciona el correspondiente éster carboxílico intermedio 14, en el que tanto R^4 como R^5 son hidrógeno, o en el que uno de R^4 y R^5 es un grupo alquilo C_1-C_4 (los grupos alquilo (i) a (viii) representan metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, y *terc*-butilo, respectivamente) y el otro es un hidrógeno. Algunos ejemplos de (alquil C_1-C_4) malonatos de dietilo disponibles en el mercado incluyen metil malonato de dietilo, etil malonato de dietilo, isopropil malonato de dietilo, *n*-propil malonato de dietilo, *n*-butil malonato de dietilo (todos de Sigma-Aldrich, Acros Organics, o Alfa Aesar), isobutil malonato de dietilo, y *sec*-butil malonato de dietilo (todos de Alfa Aesar). Los métodos para preparar los (alquil C_1-C_4) malonatos de dietilo de partida se conocen en la técnica; por ejemplo, se puede combinar malonato de dietilo con una base tal como carbonato potásico y un agente de alquilación apropiado tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de *n*-propilo, o bromuro de *n*-butilo con irradiación de microondas en el método descrito por Keglevich *et al*. en Letters in Organic Chemistry, 2008, 5(3), 224-228 y en Green Chemistry, 2006, 8(12), 1073-1075. Otros métodos que se pueden usar para preparar los (alquil C_1-C_4) malonatos de dietilo incluyen la reacción de malonato de dietilo con un agente de alquilación apropiado tal como yoduro de etilo, bromuro de isopropilo, bromuro de isobutilo, o bromuro de *sec*-butilo en presencia de una base tal como etóxido sódico en un disolvente orgánico tal como metanol como describen Patel y Ryono en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1992, 2(9), 1089-1092 y se describe en otra parte.

Los ésteres carboxílicos intermedios 14 que poseen una sustitución *gem*-dimetilo en el átomo de carbono α con respecto al grupo carbonilo del éster (tanto R^4 como R^5 son metilo), tales como 14(a-o)d(i), se pueden preparar mediante la metilación del correspondiente *mono*-α-metil éster intermedio (mezcla estereoquímica) 14(a-o)b/c(i) como se muestra en el Esquema 7b y se informa por Shibasaki, M. *et al*, en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1989, 37(6), 1647-1649.

El Esquema 7c ilustra *mono*-alquilaciones de ésteres carboxílicos 14(a-o)a disponibles en el mercado o preparados con un agente de alquilación R^4/R^5-X^1, en el que el grupo R^4/R^5 es un grupo alquilo C_1-C_4 y X^1 es un grupo saliente tal como yoduro o bromuro para proporcionar los correspondientes análogos *mono*-alquilados 14(a-o)b/c, respectivamente. Los análogos de éster carboxílico *mono*-alquilado se pueden alquilar una segunda vez; por ejemplo, los ésteres de ácido carboxílico *mono*-metilado (mezcla estereoquímica) 14(a-o)b/c(i) se pueden metilar una segunda vez para proporcionar los correspondientes ésteres *gem*-dimetil sustituidos 14(a-o)d(i), como se ilustra

en el Esquema 7d.

El Esquema 7e ilustra la preparación de ácidos cicloalquilcarboxílicos C_3-C_5 1-R^6-sustituidos y sus ésteres de alquilo C_1-C_4 14(a-o)e(ix-xi). Yang, D. *et al*. describen transformaciones similares en Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(22), 8726-8732; Cowling, S. J. y Goodby, J. W. en Chemical Communications (Cambridge, Reino Unido), 2006, 39, 4107-4709; Araldi, G. L. *et al*. en el documento de Patente WO 2003/103604; y otros.

Los ésteres carboxílicos 14(a-o)b(i-viii) estereoquímicamente puros y sus estereoisómeros, 14(a-o)c(i-viii) se pueden preparar de acuerdo con la ruta que se ilustra en el Esquema 7f. La alquilación de un material de partida de ácido carboxílico sustituido de forma apropiada, tal como ácido propiónico (R^4/R^5 es un grupo metilo), en el carbono de posición *alfa* con respecto al grupo carbonilo del ácido por tratamiento del ácido con una base apropiada, tal como diisopropilamida de litio (aproximadamente dos equivalentes molares) en presencia de un disolvente adecuado, tal como THF, con un agente de alquilación R^6-X^1 (Etapa A) proporciona los correspondientes ácidos carboxílicos intermedios 20(a-o)b/c(i-viii). El posterior acoplamiento del ácido carboxílico intermedio con *N*-hidroxisuccinimida (NHS) forma la correspondiente mezcla estereoisomérica de ésteres de NHS (un éster activado) 18(a-o)b/c(i-viii) (Etapa B). El tratamiento de la mezcla estereoisomérica de ésteres activados 18(a-o)b/c(i-viii) con (*R*)-2-amino-2-feniletanol en THF da como resultado la mezcla de dos amidas diastereómeras 19(a-o)b(i-viii) y 19(a-o)c(i-viii) (Etapa C), que se pueden separar por cromatografía para proporcionar cada diastereómero puro (Etapa D). La recristalización de los diastereómeros individuales puede proporcionar las amidas con incluso mayor pureza. La hidrólisis de la amida de cada diastereómero en su correspondiente ácido carboxílico 20(a-o)b(i-viii) y 20(a-o)c(i-viii), respectivamente (Etapa E), y la posterior esterificación (Etapa F) proporciona los correspondientes estereoisómeros individuales de éster carboxílico 14(a-o)b(i-viii) y 14(a-o)c(i-viii), respectivamente.

El Esquema 7g muestra una ruta sintética a ésteres carboxílicos estereoquímicamente puros 14(a-o)b(i-vii) (R^5 es hidrógeno) empleando el uso de reactivos auxiliares quirales para generar las "(*S*)-3-(B-carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas" 21(a-o)a (tanto R^4 como R^5 son hidrógeno) para una alquilación más eficaz (asimétrica) en la Etapa C y proporcionar los correspondientes análogos alquilados de las "(*S*)-3-(B-carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas" enriquecidos en el estereoisómero 21(a-o)b(i-vii) sobre el estereoisómero 21(a-o)c(i-vii). La retirada del reactivo auxiliar quiral (Etapa D) seguido de alquilación y posterior derivatización de amida quiral (Etapas E y F) proporciona los diastereómeros 19(a-o)b(i-vii) separables por cromatografía y que se purifican además por cristalización (Etapa G). La hidrólisis de amida catalizada por ácido (Etapa H) al correspondiente ácido carboxílico estereoquímicamente puro 20(a-o)b(i-vii) y la posterior esterificación (Etapa I) proporcionan los ésteres carboxílicos intermedios estereoquímicamente puros deseados 14(a-o)b(i-vii), que se pueden convertir en sus correspondientes β-cetoésteres de fosfonato estereoquímicamente puros 15(a-o)b(i-vii).

El Esquema 8 ilustra conversiones de los ésteres carboxílicos acetilénicos 14(a-f)a y 14(a-f)(b-e)(i-xi) en los correspondientes β-cetofosfonatos mediante la forma general descrita previamente (Etapa A) y posterior hidrogenación catalítica (Etapa B) para proporcionar los correspondientes análogos saturados.

Esquema 6

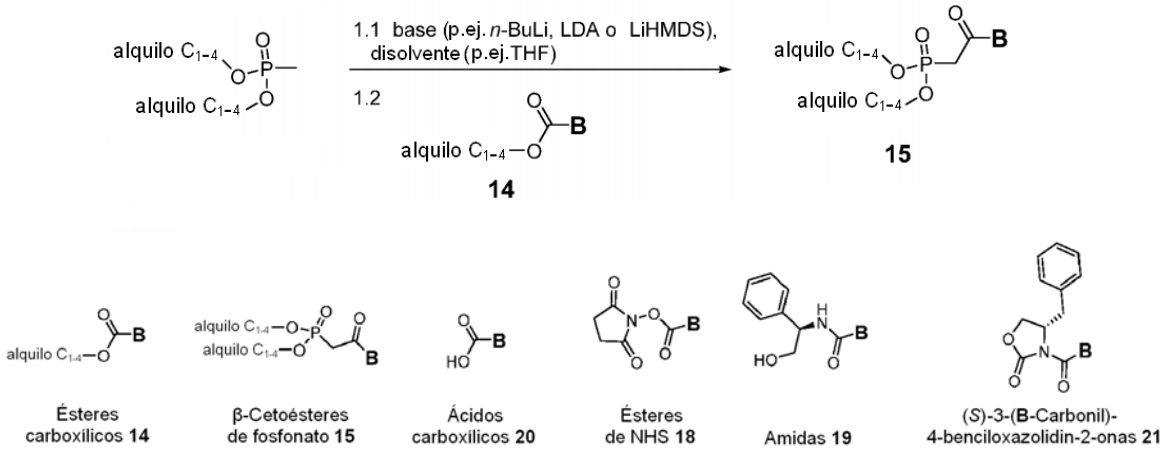
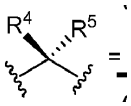
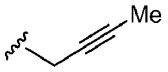


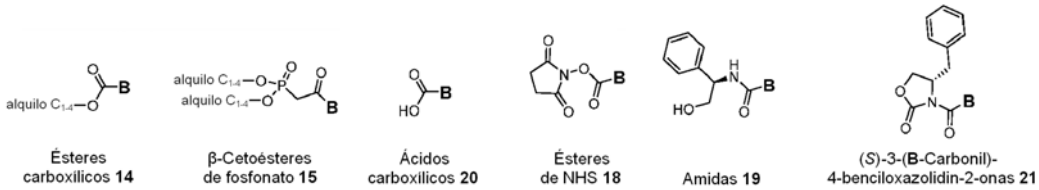
Tabla A de Cadenas Inferiores

B =

R^4 y/o R^5 =	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu
 =	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

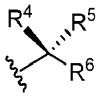
* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

B	R^4	R^5	R^6
aa	H	H	
ab(i)	Me	H	
ac(i)	H	Me	
ad(i)	Me	Me	
ab(ii)	Et	H	
ac(ii)	H	Et	
ad(ii)	Et	Et	
ab(iii)	*n*-Pr	H	
ac(iii)	H	*n*-Pr	
ad(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
ab(iv)	*i*-Pr	H	
ac(iv)	H	*i*-Pr	
ad(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
ab(v)	*n*-Bu	H	
ac(v)	H	*n*-Bu	
ad(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
ab(vi)	*i*-Bu	H	
ac(vi)	H	*i*-Bu	
ad(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
ab(vii)	*sec*-Bu	H	
ac(vii)	H	*sec*-Bu	
ad(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
ab(viii)	*terc*-Bu	H	
ac(viii)	H	*terc*-Bu	
ad(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	
ae(ix)	$-CH_2-CH_2-$		
ae(x)	$-(CH_2)_2-CH_2-$		
ae(xi)	$-(CH_2)_3-CH_2-$		



Ésteres carboxílicos **14** | β-Cetoésteres de fosfonato **15** | Ácidos carboxílicos **20** | Ésteres de NHS **18** | Amidas **19** | (*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

Tabla B de Cadenas Inferiores

B = 

B	R^4	R^5	R^6
ba	H	H	
bb(i)	Me	H	
bc(i)	H	Me	
bd(i)	Me	Me	
bb(ii)	Et	H	
bc(ii)	H	Et	
bd(ii)	Et	Et	
bb(iii)	*n*-Pr	H	
bc(iii)	H	*n*-Pr	
bd(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
bb(iv)	*i*-Pr	H	
bc(iv)	H	*i*-Pr	
bd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
bb(v)	*n*-Bu	H	
bc(v)	H	*n*-Bu	
bd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
bb(vi)	*i*-Bu	H	
bc(vi)	H	*i*-Bu	
bd(vi)	*i*-B	*i*-Bu	
bb(vii)	*sec*-Bu	H	
bc(vii)	H	*sec*-Bu	
bd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
bb(viii)	*terc*-Bu	H	
bc(viii)	H	*terc*-Bu	
bd(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

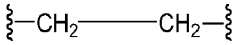
R^4 y/o R^5 = alquilo C_1-C_4*

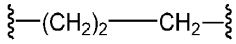
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi) (vii)	*i*-Bu *sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu

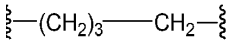
= cicloalquilo C_3-C_5

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

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

be(ix) 

be(x) 

be(xi) 

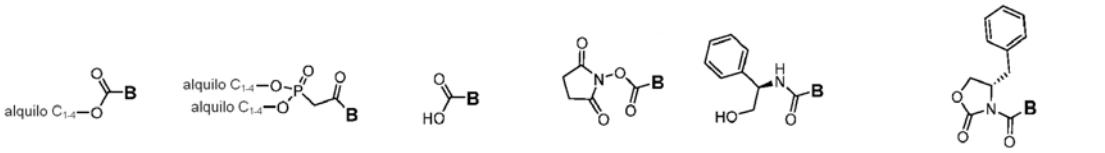
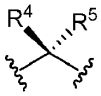


Tabla C de Cadenas Inferiores

B =

R^4 y/o R^5 =

		alquilo C_1-C_4*
(i)		Me
(ii)		Et
(iii)		*n*-Pr
(iv)		*i*-Pr
(v)		*n*-Bu
(vi)		*i*-Bu
(vii)		*sec*-Bu
(viii)		*terc*-Bu
		cicloalquilo C_3-C_5
(ix)		ciclopropilo
(x)		ciclobutilo
(xi)		ciclopentilo

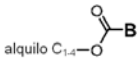
* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

B	R^4	R^5	R^6
ca	H	H	
cb(i)	Me	H	
cc(i)	H	Me	
cd(i)	Me	Me	
cb(ii)	Et	H	
cc(ii)	H	Et	
cd(ii)	Et	Et	
cb(iii)	*n*-Pr	H	
cc(iii)	H	*n*-Pr	
cd(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
cb(iv)	*i*-Pr	H	
cc(iv)	H	*i*-Pr	
cd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
cb(v)	*n*-Bu	H	
cc(v)	H	*n*-Bu	
cd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
cb(vi)	*i*-Bu	H	
cc(vi)	H	*i*-Bu	
cd(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
cb(vii)	*sec*-Bu	H	
cc(vii)	H	*sec*-Bu	
cd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
cb(viii)	*terc*-Bu	H	
cc(viii)	H	*terc*-Bu	
cd(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

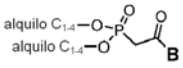
ce(ix) $\sim CH_2 - CH_2 \sim$

ce(x) $\sim (CH_2)_2 - CH_2 \sim$

ce(xi) $\sim (CH_2)_3 - CH_2 \sim$

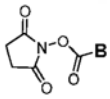


Ésteres carboxílicos **14**

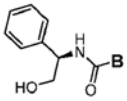


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

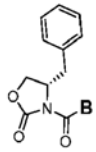
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

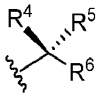


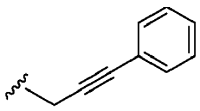
Amidas **19**



(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

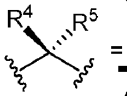
Tabla D de Cadenas Inferiores

B = 

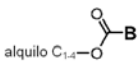
B	R^4	R^5	R^6
da	H	H	
db(i)	Me	H	
dc(i)	H	Me	
dd(i)	Me	Me	
db(ii)	Et	H	
dc(ii)	H	Et	
dd(ii)	Et	Et	
db(iii)	*n*-Pr	H	
dc(iii)	H	*n*-Pr	
dd(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
db(iv)	*i*-Pr	H	
dc(iv)	H	*i*-Pr	
dd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
db(v)	*n*-Bu	H	
dc(v)	H	*n*-Bu	
dd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
db(vi)	*i*-Bu	H	
dc(vi)	H	*i*-Bu	
dd(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
db(vii)	*sec*-Bu	H	
dc(vii)	H	sec-Bu	
dd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
db(viii)	*terc*-Bu	H	
dc(viii)	H	*terc*-Bu	
dd(viii)	*terc*-Bu	*terc-Bu*	
de(ix)	$-CH_2-CH_2-$		
de(x)	$-(CH_2)_2-CH_2-$		
de(xi)	$-(CH_2)_3-CH_2-$		

R^4 y/o R^5 =

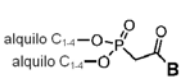
	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu
	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo



* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

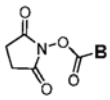


Ésteres carboxílicos **14**

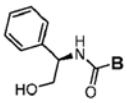


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

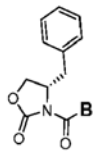
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**



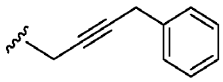
Amidas **19**



(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

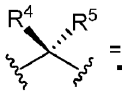
Tabla E de Cadenas Inferiores

B =

B	R^4	R^5	R^6
ea	H	H	
eb(i)	Me	H	
ec(i)	H	Me	
ed(i)	Me	Me	
eb(ii)	Et	H	
ec(ii)	H	Et	
ed(ii)	Et	Et	
eb(iii)	*n*-Pr	H	
ec(iii)	H	*n*-Pr	
ed(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
eb(iv)	*i*-Pr	H	
ec(iv)	H	*i*-Pr	
ed(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
eb(v)	*n*-Bu	H	
ec(v)	H	*n*-Bu	
ed(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
eb(vi)	*i*-Bu	H	
ec(vi)	H	*i*-Bu	
ed(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
eb(vii)	*sec*-Bu	H	
ec(vii)	H	*sec*-Bu	
ed(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
eb(viii)	*terc*-Bu	H	
ec(viii)	H	*terc*-Bu	
ed(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

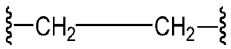
R^4 y/o R^5 =

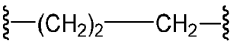
	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu

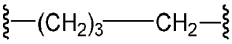
 =

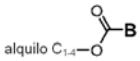
	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

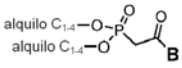
ee(ix) 

ee(x) 

ee(xi) 

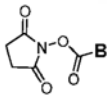


Ésteres carboxílicos **14**

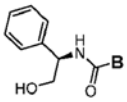


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

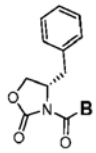
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

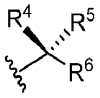


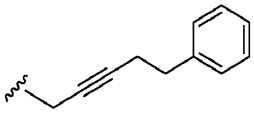
Amidas **19**



(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

Tabla F de Cadenas Inferiores

B = 

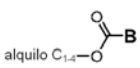
B	R^4	R^5	R^6
fa	H	H	
fb(i)	Me	H	
fc(i)	H	Me	
fd(i)	Me	Me	
fb(ii)	Et	H	
fc(ii)	H	Et	
fd(ii)	Et	Et	
fb(iii)	*n*-Pr	H	
fc(iii)	H	*n*-Pr	
fd(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
fb(iv)	*i*-Pr	H	
fc(iv)	H	*i*-Pr	
fd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
fb(v)	*n*-Bu	H	
fc(v)	H	*n*-Bu	
fd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
fb(vi)	*i*-Bu	H	
fc(vi)	H	*i*-Bu	
fd(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
fb(vii)	*sec*-Bu	H	
fc(vii)	H	*sec*-Bu	
fd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
fb(viii)	*terc*-Bu		
fc(viii)	H	*terc*-Bu	
fd(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	
fe(ix)	$\sim CH_2 - CH_2 \sim$		
fe(x)	$\sim (CH_2)_2 - CH_2 \sim$		
fe(xi)	$\sim (CH_2)_3 - CH_2 \sim$		

R^4 y/o R^5 =

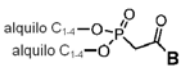
(i)	Me	alquilo C_1-C_4*
(ii)	Et	
(iii)	*n*-Pr	
(iv)	*i*-Pr	
(v)	*n*-Bu	
(vi)	*i*-Bu	
(vii)	*sec*-Bu	
(viii)	*terc*-Bu	
(ix)	ciclopropilo	cicloalquilo C_3-C_5
(x)	ciclobutilo	
(xi)	ciclopentilo	

=

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

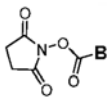


Ésteres carboxílicos **14**

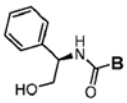


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

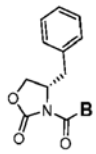
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

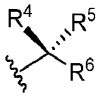


Amidas **19**



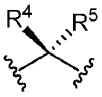
(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

Tabla G de Cadenas Inferiores

B = 

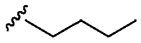
R^4 y/o R^5 = alquilo C_1-C_4*

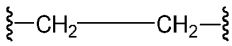
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	sec-Bu
(viii)	*terc*-Bu

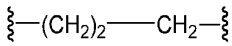
 = cicloalquilo C_3-C_5

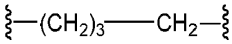
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

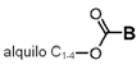
* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

B	R^4	R^5	R^6
ga	H	H	
gb(i)	Me	H	
gc(i)	H	Me	
gd(i)	Me	Me	
gb(ii)	Et	H	
gc(ii)	H	Et	
gd(ii)	Et	Et	
gb(iii)	*n*-Pr	H	
gc(iii)	H	*n*-Pr	
gd(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
gb(iv)	*i*-Pr	H	
gc(iv)	H	*i*-Pr	
gd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
gb(v)	*n*-Bu	H	
gc(v)	H	*n*-Bu	
gd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
gb(vi)	*i*-Bu	H	
gc(vi)	H	*i*-Bu	
gd(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
gb(vii)	*sec*-Bu	H	
gc(vii)	H	*sec*-Bu	
gd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
gb(viii)	*sec*-Bu	H	
gc(viii)	H	*terc*-Bu	
gd(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

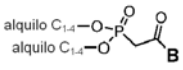
ge(ix) 

ge(ix) 

ge(ix) 

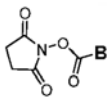


Ésteres carboxílicos **14**

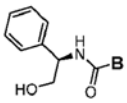


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

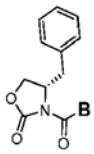
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

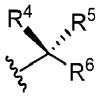


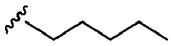
Amidas **19**



(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

Tabla H de Cadenas Inferiores

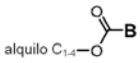
B = 

B	R^4	R^5	R^6
ha	H	H	
hb(i)	Me	H	
hc(i)	H	Me	
hd(i)	Me	Me	
hb(ii)	Et	H	
hc(ii)	H	Et	
hd(ii)	Et	Et	
hb(iii)	*n*-Pr	H	
hc(iii)	H	*n*-Pr	
hd(iii)	*n*-Pr	n-Pr	
hb(iv)	*i*-Pr	H	
hc(iv)	H	*i*-Pr	
hd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
hb(v)	*n*-Bu	H	
hc(v)	H	*n*-Bu	
hd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
hb(vi)	*i*-Bu	H	
hc(vi)	H	*i*-Bu	
hd(vi)	*i*-Bu		
hb(vii)	*sec*-Bu	H	
hc(vii)	H	*sec*-Bu	
hd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
hb(viii)	*terc*-Bu	H	
hc(viii)	H	*terc*-Bu	
hd(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

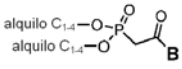
R^4 y/o R^5 =	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	n-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	sec-Bu
(viii)	*terc*-Bu
=	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

he(ix)	**he(ix)** $\sim CH_2 - CH_2 \sim$
he(x)	**he(x)** $\sim (CH_2)_2 - CH_2 \sim$
he(xi)	**he(xi)** $\sim (CH_2)_3 - CH_2 \sim$

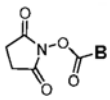


Ésteres carboxílicos **14**

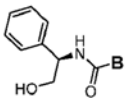


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

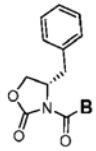
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

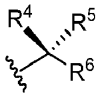


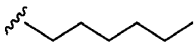
Amidas **19**



(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

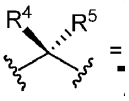
Tabla I de Cadenas Inferiores

B = 

B	R^4	R^5	R^6
ia	H	H	
ib(i)	Me	H	
ic(i)	H	Me	
id(i)	Me	Me	
ib(ii)	Et	H	
ic(ii)	H	Et	
id(ii)	Et	Et	
ib(iii)	*n*-Pr	H	
ic(iii)	H	*n*-Pr	
id(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
ib(iv)	*i*-Pr	H	
ic(iv)	H	*i*-Pr	
id(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
ib(v)	*n*-Bu	H	
ic(v)	H	*n*-Bu	
id(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
ib(vi)	*i*-Bu	H	
ic(vi)	H	*i*-Bu	
id(vi)	*i*-Bu		
ib(vii)	*sec*-Bu	H	
ic(vii)	H	*sec*-Bu	
id(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
ib(viii)	*terc*-Bu	H	
ic(viii)	H	*terc*-Bu	
id(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

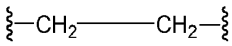
R^4 y/o R^5 =

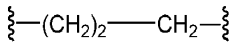
	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu

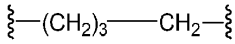
 =

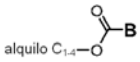
	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

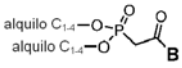
ie(ix) 

ie(x) 

ie(xi) 

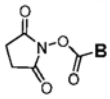


Ésteres carboxílicos **14**

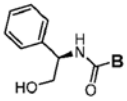


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

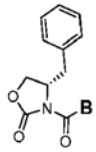
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**



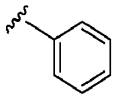
Amidas **19**



(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

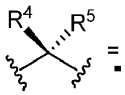
Tabla J de Cadenas Inferiores

B =

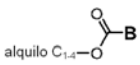
B	R^4	R^5	R^6
ja	H	H	
jb(i)	Me	H	
jc(i)	H	Me	
jd(i)	Me	Me	
jb(ii)	Et	H	
jc(ii)	H	Et	
jd(ii)	Et	Et	
jb(iii)	*n*-Pr	H	
jc(iii)	H	*n*-Pr	
jd(iii)	*n*-Pr	n-Pr	
jb(iv)	*i*-Pr	H	
jc(iv)	H	*i*-Pr	
jd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
jb(v)	*n*-Bu	H	
jc(v)	H	n-Bu	
jd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
jb(vi)	*i*-Bu	H	
jc(vi)	H	*i*-Bu	
jd(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
jb(vii)	*sec*-Bu	H	
jc(vii)	H	*sec*-Bu	
jd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
jb(viii)	*terc*-Bu	H	
jc(viii)	H	*terc*-Bu	
jd(viii)	terc-*Bu*	*terc*-Bu	
je(ix)	$\sim CH_2 - CH_2 \sim$		
je(x)	$\sim (CH_2)_2 - CH_2 \sim$		
je(xi)	$\sim (CH_2)_3 - CH_2 \sim$		

R^4 y/o R^5 =

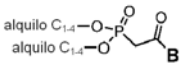
(i)	Me	alquilo C_1-C_4*
(ii)	Et	
(iii)	*n*-Pr	
(iv)	*i*-Pr	
(v)	n-Bu	
(vi)	*i*-Bu	
(vii)	sec-Bu	
(viii)	*terc*-Bu	
(ix)	ciclopropilo	cicloalquilo C_3-C_5
(x)	ciclobutilo	
(xi)	ciclopentilo	

 =

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

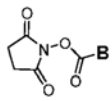


Ésteres carboxílicos **14**

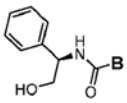


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

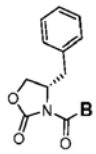
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

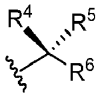


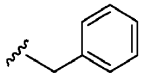
Amidas **19**



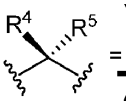
(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

Tabla K de Cadenas Inferiores

B = 

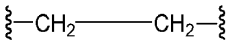
B	R^4	R^5	R^6
ka	H	H	
kb(i)	Me	H	
kc(i)	H	Me	
kd(i)	Me	Me	
kb(ii)	Et	H	
kc(ii)	H	Et	
kd(ii)	Et	Et	
kb(iii)	*n*-Pr	H	
kc(iii)	H	*n*-Pr	
kd(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
kb(iv)	*i*-Pr	H	
kc(iv)	H	*i*-Pr	
kd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
kb(v)	*n*-Bu	H	
kc(v)	H	*n*-Bu	
kd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
kb(vi)	*i*-Bu	H	
kc(vi)	H	*i*-Bu	
kd(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
kb(vii)	*sec*-Bu	H	
kc(vii)	H	*sec*-Bu	
kd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
kb(viii)	*terc*-Bu	H	
kc(viii)	H	*terc*-Bu	
kd(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

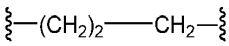
R^4 y/o R^5=	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu

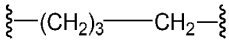
 = cicloalquilo C_3-C_5

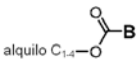
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

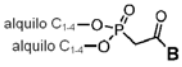
ke(ix) 

ke(x) 

ke(xi) 

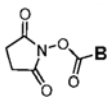


Ésteres carboxílicos **14**

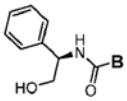


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

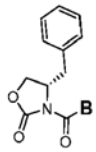
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

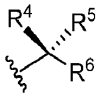


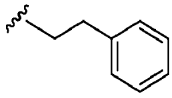
Amidas **19**



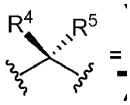
(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

Tabla L de Cadenas Inferiores

B = 

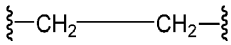
B	R^4	R^5	R^6
Ia	H	H	
Ib(i)	Me	H	
Ic(i)	H	Me	
Id(i)	Me	Me	
Ib(ii)	Et	H	
Ic(ii)	H	Et	
Id(ii)	Et	Et	
Ib(iii)	*n*-Pr	H	
Ic(iii)	H	*n*-Pr	
Id(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
Ib(iv)	*i*-Pr	H	
Ic(iv)	H	*i*-Pr	
Id(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
Ib(v)	*n*-Bu	H	
Ic(v)	H	*n*-Bu	
Id(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
Ib(vi)	*i*-Bu	H	
Ic(vi)	H	*i*-Bu	
Id(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
Ib(vii)	*sec*-Bu	H	
Ic(vii)	H	*sec*-Bu	
Id(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
Ib(viii)	*terc*-Bu	H	
Ic(viii)	H	*terc*-Bu	
Id(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	

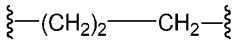
R^4 y/o R^5 =	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu

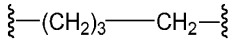
 =

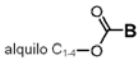
	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

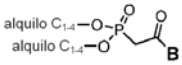
* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

Ie(ix) 

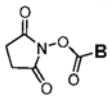
Ie(x) 

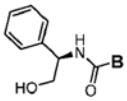
Ie(xi) 


Ésteres carboxílicos **14**


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

Ácidos carboxílicos **20**


Ésteres de NHS **18**


Amidas **19**

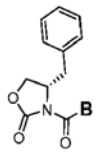
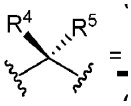
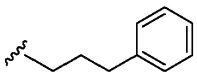

(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

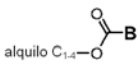
Tabla M de Cadenas Inferiores

B =

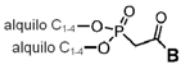
R^4 y/o R^5 =	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu
	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

B	R^4	R^5	R^6
ma	H	H	
mb(i)	Me	H	
mc(i)	H	Me	
md(i)	Me	Me	
mb(ii)	Et	H	
mc(ii)	H	Et	
md(ii)	Et	Et	
mb(iii)	*n*-Pr	H	
mc(iii)	H	*n*-Pr	
md(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
mb(iv)	*i*-Pr	H	
mc(iv)	H	*i*-Pr	
md(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
mb(v)	*n*-Bu	H	
mc(v)	H	*n*-Bu	
md(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
mb(vi)	*i*-Bu	H	
mc(vi)	H	*i*-Bu	
md(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
mb(vii)	*sec*-Bu	H	
mc(vii)	H	*sec*-Bu	
md(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
mb(viii)	*terc*-Bu	H	
mc(viii)	H	*terc*-Bu	
md(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	
me(ix)	$\sim CH_2 - CH_2 \sim$		
me(x)	$\sim (CH_2)_2 - CH_2 \sim$		
me(xi)	$\sim (CH_2)_3 - CH_2 \sim$		

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

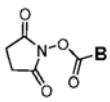


Ésteres carboxílicos **14**

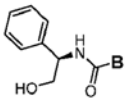


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

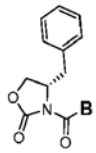
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**

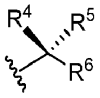


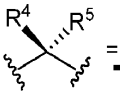
Amidas **19**

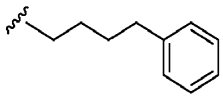


(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

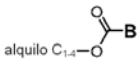
Tabla N de Cadenas Inferiores

B = 

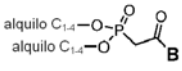
R^4 y/o R^5 =	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu
 =	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

B	R^4	R^5	R^6
na	H	H	
nb(i)	Me	H	
nc(i)	H	Me	
nd(i)	Me	Me	
nb(ii)	Et	H	
nc(ii)	H	Et	
nd(ii)	Et	Et	
nb(iii)	*n*-Pr	H	
nc(iii)	H	*n*-Pr	
nd(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
nb(iv)	*i*-Pr	H	
nc(iv)	H	*i*-Pr	
nd(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
nb(v)	*n*-Bu	H	
nc(v)	H	*n*-Bu	
nd(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
nb(vi)	*i*-Bu	H	
nc(vi)	H	*i*-Bu	
nd(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
nb(vii)	*sec*-Bu	H	
nc(vii)	H	*sec*-Bu	
nd(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
nb(viii)	*terc*-Bu	H	
nc(viii)	H	*terc*-Bu	
nd(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	
ne(ix)	$-CH_2-CH_2-$		
ne(x)	$-(CH_2)_2-CH_2-$		
ne(xi)	$-(CH_2)_3-CH_2-$		

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

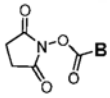


Ésteres carboxílicos **14**

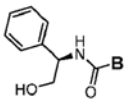


β-Cetoésteres de fosfonato **15**

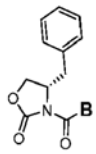
Ácidos carboxílicos **20**



Ésteres de NHS **18**



Amidas **19**



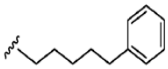
(*S*)-3-(**B**-Carbonil)-4-benciloxazolidin-2-onas **21**

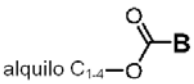
Tabla O de Cadenas Inferiores

B =

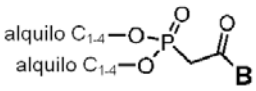
R^4 y/o R^5 =	alquilo C_1-C_4*
(i)	Me
(ii)	Et
(iii)	*n*-Pr
(iv)	*i*-Pr
(v)	*n*-Bu
(vi)	*i*-Bu
(vii)	*sec*-Bu
(viii)	*terc*-Bu
=	cicloalquilo C_3-C_5
(ix)	ciclopropilo
(x)	ciclobutilo
(xi)	ciclopentilo

* R^4 y R^5 pueden ser ambos grupos alquilo C_1-C_4 que no sean iguales. Aunque no se representa ningún ejemplo de estas realizaciones en estas tablas, su ausencia no supone ninguna limitación en el ámbito.

B	R^4	R^5	R^6
oa	H	H	
ob(i)	Me	H	
oc(i)	H	Me	
od(i)	Me	Me	
ob(ii)	Et	H	
oc(ii)	H	Et	
od(ii)	Et	Et	
ob(iii)	*n*-Pr	H	
oc(iii)	H	*n*-Pr	
od(iii)	*n*-Pr	*n*-Pr	
ob(iv)	*i*-Pr	H	
oc(iv)	H	*i*-Pr	
od(iv)	*i*-Pr	*i*-Pr	
ob(v)	*n*-Bu	H	
oc(v)	H	*n*-Bu	
od(v)	*n*-Bu	*n*-Bu	
ob(vi)	*i*-Bu	H	
oc(vi)	H	*i*-Bu	
od(vi)	*i*-Bu	*i*-Bu	
ob(vii)	*sec*-Bu	H	
oc(vii)	H	*sec*-Bu	
od(vii)	*sec*-Bu	*sec*-Bu	
ob(viii)	*terc*-Bu	H	
oc(viii)	H	*terc*-Bu	
od(viii)	*terc*-Bu	*terc*-Bu	
oe(ix)	$\}-CH_2-CH_2-\}$		
oe(x)	$\}-(CH_2)_2-CH_2-\}$		
oe(xi)	$\}-(CH_2)_3-CH_2-\}$		



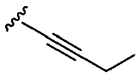
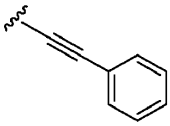
Ésteres carboxílicos **14**



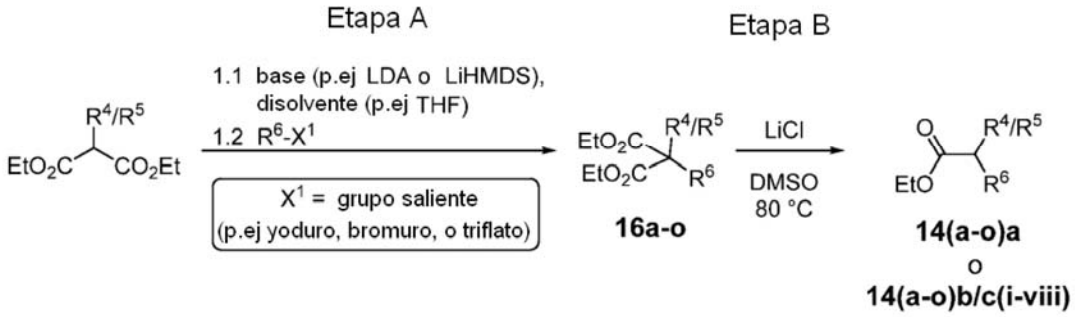
β-Cetoésteres de fosfonato **15**

Ácidos carboxílicos **20**

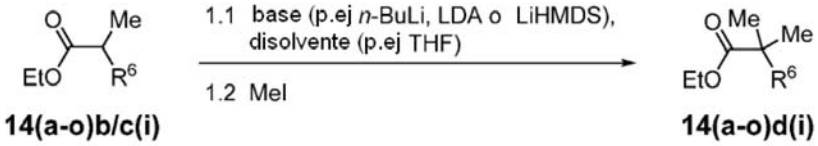
Tabla P/Q de Cadenas Inferiores

B	
p	
q	

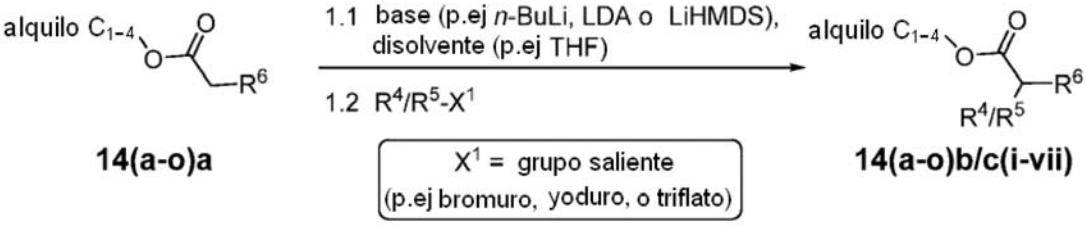
Esquema 7a



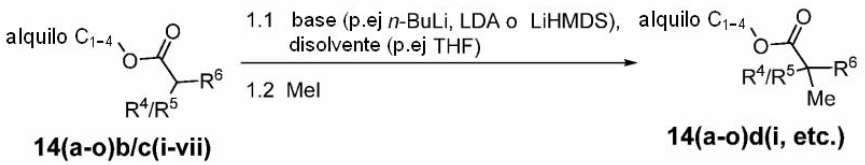
Esquema 7b



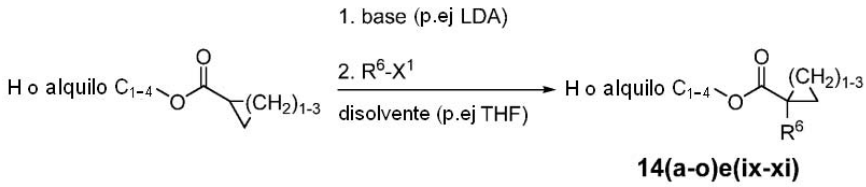
Esquema 7c



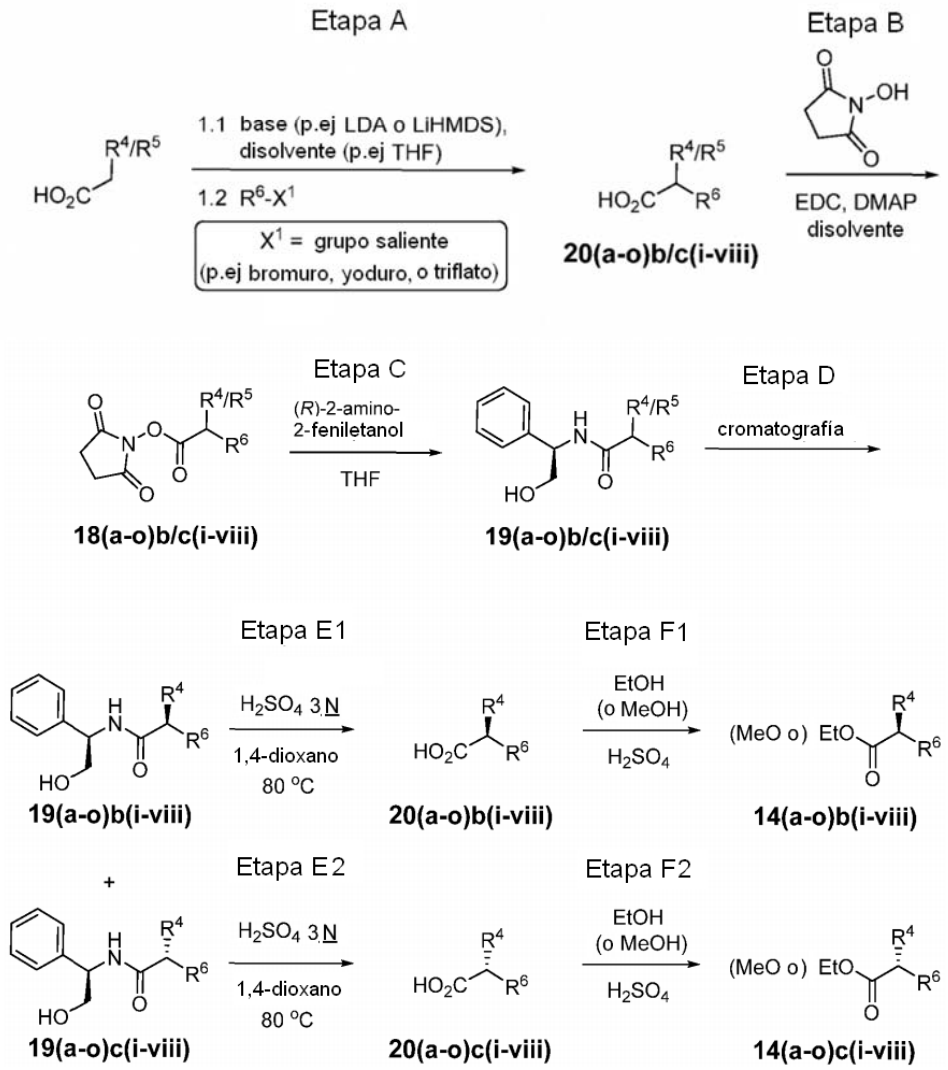
Esquema 7d



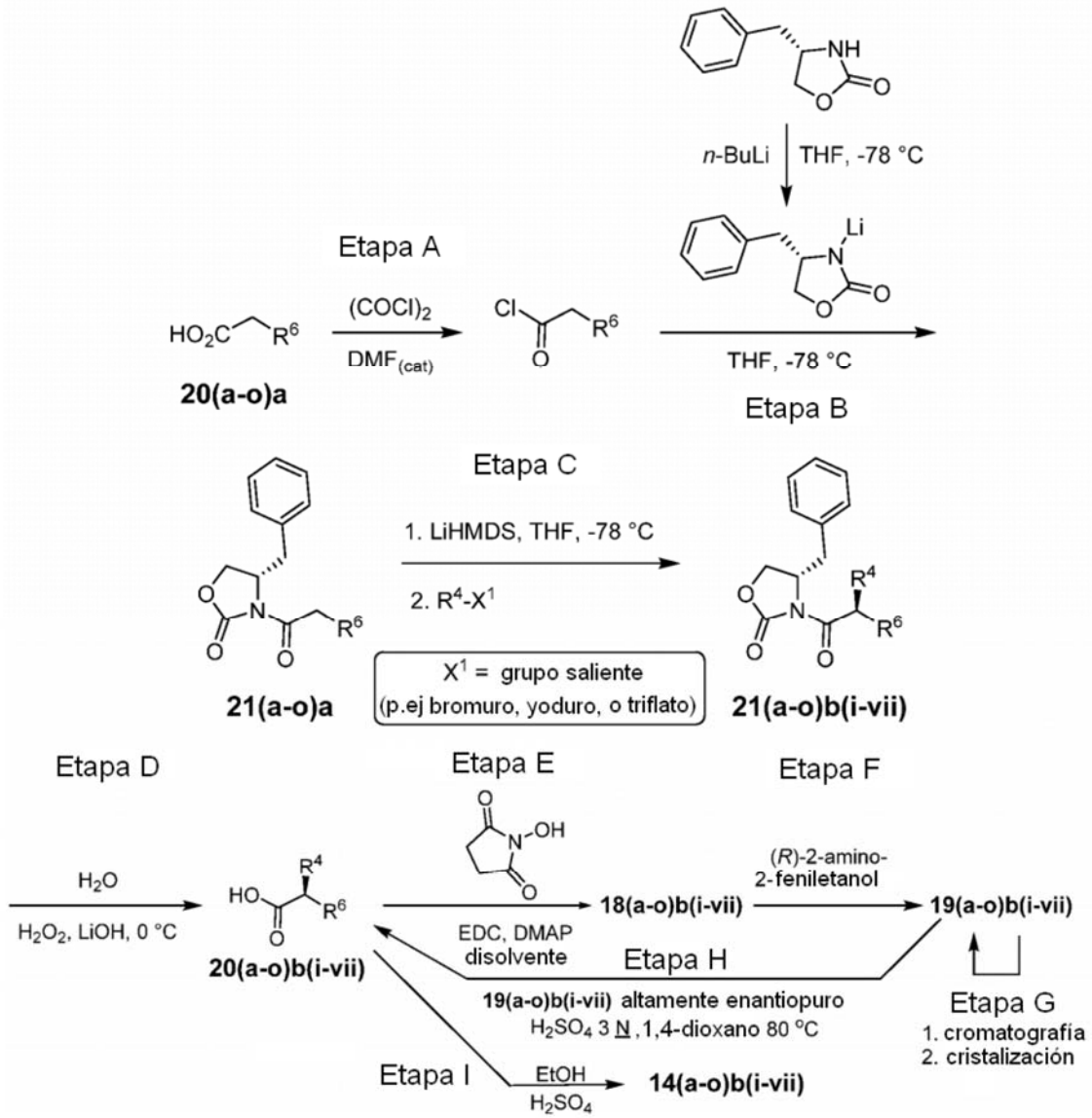
Esquema 7e



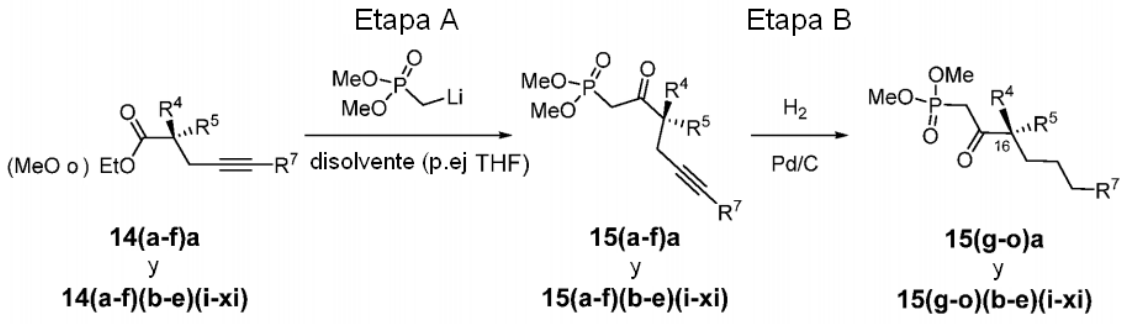
Esquema 7f



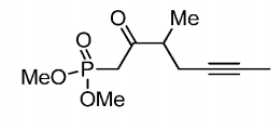
Esquema 7g



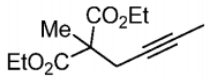
Esquema 8



(±)-(3-Metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (ab15(i)/15ac(i))

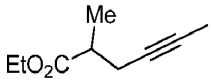


Esquema 7a, Etapa A: Preparación de 2-(but-2-in-1-il)-2-metilmalonato de dietilo (16a(i))



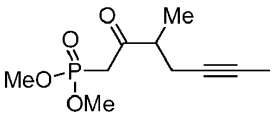
A una mezcla en agitación que consistía en 2-metilmalonato de dietilo (Sigma-Aldrich, 34,8 g, 200 mmol) en THF (50 ml) a -78 ºC se añadió *bis*-(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF, 200 ml, 200 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante 30 minutos. A la mezcla de reacción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

Esquema 7a, Etapa B: Preparación de (±)-2-metilhex-4-inoato de etilo (14ab(i)/14ac(i))



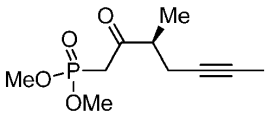
A una mezcla que consistía en 2-(but-2-in-1-il)-metilmalonato de dietilo (41,5 g, 184 mmol) en DMSO (150 ml) se añadieron cloruro de litio (8,05 g, 190 mmol) y agua (6,2 ml), y la mezcla en agitación se calentó a 160 ºC durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con solución salina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

Esquema 8, Etapa A: Preparación de (±)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ab(i)/15ac(i))



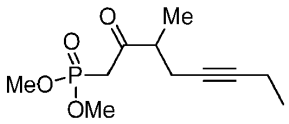
A una mezcla en agitación que consistía en metilfosfonato de dimetilo (21,7 g, 175 mmol) en THF (200 ml) a -78 ºC se añadió *n*-butil litio (1,6 M en hexanos, 106,2 ml, 169,9 mmol) y la mezcla se dejó que continuara en agitación a -78 ºC durante una hora. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota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

Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ab(i))



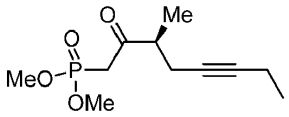
Se preparó (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo se preparó de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15bb(i) excepto en que se preparó el compuesto intermedio ácido (S)-2-metilhex-4-inoico en lugar de ácido (S)-2-metilhept-4-inoico y se usó para completar la síntesis del compuesto del título 15ab(i) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,27 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexano 4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,11-3,27 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,23-2,42 (m, 2H), 1,71-1,77 (m, 3H), 1,18 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 233 (M+1); $[\alpha]^{20}_D$ = +44° (c = 1, $CHCl_3$).

Preparación de (±)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15bb(i)/15bc(i))



Se preparó (±)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) excepto en que se usó 1-bromopent-2-ino en lugar de 1-bromobut-2-ino; HPLC analítica quiral (fase estacionaria: fase normal Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm; fase móvil: hexano/1-propanol 85:15; caudal: 1 ml/min): dos picos cada uno básicamente de la misma área, teniendo el pico rápido un tiempo de retención de 5,8 min, teniendo el pico lento un tiempo de retención de 6,5 min; MS (ESI$^+$) *m/z* 247,1 (M+1).

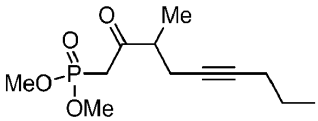
Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15bb(i))



Se preparó (S)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo siguiendo la secuencia de etapas de reacción que se describe en el Esquema 7a, 7f y el Esquema 8, Etapa A. El compuesto intermedio ácido 2-metilhept-4-inoico se preparó de acuerdo con un método que se describe en el documento de Patente WO 2011/003058 A1. Se preparó (S)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dietilo de acuerdo con el método que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29(3), 313-315, excepto en que se preparó 2-metilhept-4-inoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (2-metilhept-4-inoato de *N*-hidroxisuccinimida) como especie de acilo activada (éster activado) en lugar de cloruro de 2-metilhept-4-inoílo para preparar la pareja diastereomérica intermedia *N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metilhept-4-inamida. Los diastereómeros se separaron por cromatografía sobre gel de sílice y el diastereómero deseado se manipuló como se describe para proporcionar el compuesto intermedio del título en forma de un aceite transparente. La estereoquímica absoluta del compuesto intermedio del título se comprobó por determinación de su rotación específica. $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = +0,574/(0,025 g/1 ml)(0,5) = +45,83° (c = 1, $CHCl_3$). Rotación especifica informada en la bibliografía en Liebigs Annalen der Chemie, 1989, 11, 1081-1083; $[\alpha]^{20}_D$ = +37,7° (c = 1, $CHCl_3$); HPLC analítica quiral (fase estacionaria: fase normal Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm; fase móvil: hexano/1-propanol 85:15; caudal: 1 ml/min) tiempo de retención 6,4 min, 100 % de pureza; TLC f_R 0,32 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexano 4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,76-3,80 (m, 6H), 3,11-3,29 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,16-1,20 (m, 3H), 1,06-1,11 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 247 (M+1).

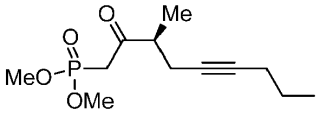
Una segunda preparación del compuesto intermedio del título mediante el mismo proceso descrito anteriormente proporcionó el compuesto intermedio del título en el que la rotación especifica (c = 1, $CHCl_3$) es +49°.

Preparación de (±)-(3-metil-2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15cb(i)/15cc(i))



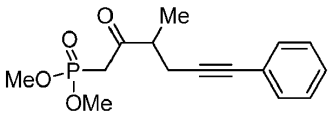
Se preparó (±)-(3-metil-2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) excepto en que se usó 1-bromohex-2-ino (preparado a partir del correspondiente alcohol disponible en el mercado usando PBr_3/piridina) en lugar de 1-bromobut-2-ino; MS (ESI$^+$) *m/z* 261 (M+1).

Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15cb(i))



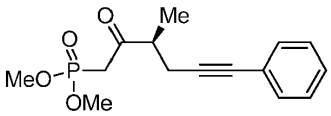
Se preparó (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15bb(i) excepto en que se preparó el compuesto intermedio ácido (S)-2-metiloct-4-inoico en lugar de ácido (S)-2-metilhept-4-inoico y se usó para completar la síntesis del compuesto del título 15cb(i) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,12 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexano 3:2 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,76-3,80 (m, 6H), 3,11-3,29 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,27-2,45 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 3H), 0,94 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 261 (M+1); $[\alpha]^{20}_D$ = +48,8° (c = 1, $CHCl_3$).

Preparación de (±)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15db(i)/15dc(i))



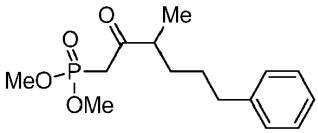
Se preparó (±)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) excepto en que se usó (3-bromoprop-1-in-1-il)benceno (preparado a partir del correspondiente alcohol disponible en el mercado usando PBr_3/piridina) en lugar de 1-bromobut-2-ino para proporcionar 2,4 g de un aceite transparente; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,35-7,45 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 3H), 3,85-3,75 (m, 6H), 3,25 (d, 2H), 3,0-3,2 (m, 1H), 2,5-2,7 (m, 2H), 1,25 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 295,1 (M+1).

Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15db(i))



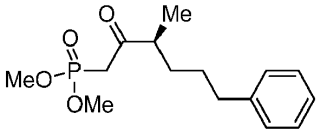
Se preparó (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15bb(i) excepto en que se preparó el compuesto intermedio ácido (S)-2-metil-5-fenilpent-4-inoico en lugar de ácido (S)-2-metilhept-4-inoico y se usó para completar la síntesis del compuesto del título 15db(i) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,22 (disolvente del sistema: acetato de etilo-hexano 4:1 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 295 (M+1).

Preparación de (±)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)/15mc(i))



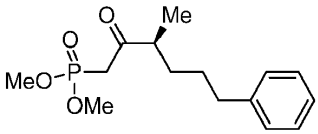
Una mezcla que consistía en (±)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15db(i)/15dc(i)), (1,0 g, 3,4 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón activado (15 mg) en metanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El hidrógeno se evacuó y la mezcla se filtró a través de un filtro de microporo. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite transparente; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3-7,25 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 3,8-3,7 (m, 6H), 3,1 (d, 2H), 2,8-2,75 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 2H), 1,8-1,65 (m, 1H), 1,65-1,5 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 1H), 1,1 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 299 (M+1).

Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i))

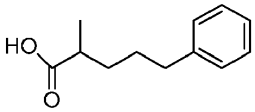


Se preparó (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo en forma de un aceite transparente de la misma forma que la descrita para la preparación de fosfonato 15mb(i)/15mc(i); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 3,8-3,7 (m, 6H), 3,12 (s, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 2H), 1,7-1,5 (m, 2H), 1,1 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 299 (M+1).

Preparación alternativa de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i))

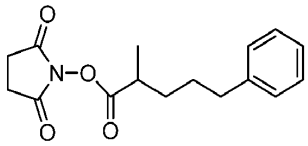


Esquema 7f, Etapa A: Preparación de ácido (±)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i)/120mc(i))



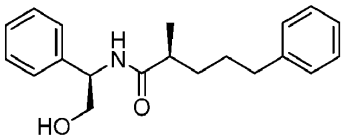
A una solución que consistía en diisopropilamina (218,25 ml, 1557,3 mmol) en THF (400 ml) a -50 ºC se añadió una solución de *n*-butil litio (628 ml, 393 mmol, solución 1,6 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos y a continuación se dejó calentar a -20 ºC. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución que consistía en ácido propiónico (44,67 g, 603 mmol) en HMPA (102 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y posteriormente se enfrió a 0 ºC, después de lo cual se añadió una mezcla que consistía en 1-bromo-3-fenilpropano (100 g, 502 mmol) en THF (200 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se separó y a continuación se acidificó con HCl 2 M hasta acidez. La fase acuosa se extrajo a continuación tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto intermedio del título (105 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,44 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 25: 75: 1 v/v/v).

Esquema 7f, Etapa B: Preparación de (±)-2-metil-5-fenilpentanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (18mb(i))



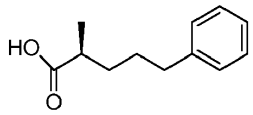
A una mezcla que consistía en ácido (±)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i)/20mc(i), 105,6 g, 549,1 mmol) en diclorometano (800 ml) se añadió *N*-hidroxisuccinimida (69,5 g, 604 mmol), 4-dimetilaminopiridina (73,8 g, 604 mmol) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (115,8 g, 604,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó dos veces con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (30:70 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (85,6 g, 54 %); TLC f_R 0,32 (disolvente del sistema acetato de etilo-heptano 25:75 v/v).

Esquema 7f, Etapas C y D: Preparación de (*S*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metil-5-fenilpentanamida (19mb(i))



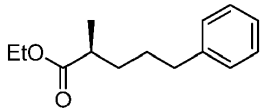
A una solución que consistía en (±)-2-metil-5-fenilpentanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (18mb(i), 85,6 g, 296 mmol) en THF (3000 ml) a 48 ºC se añadió *R*-(-)-2-fenilglicinol (65,9 g, 480 mmol, Bridge Organics) en porciones. La mezcla de reacción resultante se agitó a 48 ºC durante 40 horas. Se formó un precipitado de color blanco, que se filtró de la mezcla de reacción y se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío y el residuo, que comprendía la pareja diastereomérica, se cromatografió sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (50:50 v/v) proporcionó el compuesto del título diastereómero puro (31,3 g, 34 %) en forma de un sólido incoloro; TLC f_R 0,205 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 50:50 v/v); HPLC tiempo de retención 15,1 minutos, fase estacionaria: Gemini 5µ C18 250 x 4,6 mm, detector ultravioleta a 210 nm, fase móvil: 1 ml/min, metanol-agua-ácido acético 60:40:0,1 v/v.

Esquema 7f, Etapa E1: Preparación de ácido (*S*)-(+)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i))



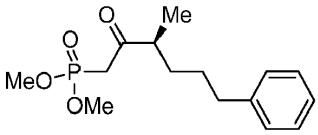
A una solución que consistía en (*S*)-N-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metil-5-fenilpentanamida (19mb(i), 3,5 g, 11,24 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se añadió ácido sulfúrico acuoso (36 ml, solución 3 N) y la mezcla se agitó durante una noche a 80 ºC. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano-ácido acético (30:70:0,4 v/v/v) proporcionó el compuesto del título (2,4 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite transparente; f_R 0,48 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 30:70:0,4 v/v/v; HPLC tiempo de retención 26,0 minutos; Chiralpak IA, 5µ, 4,6 x 25 mm, detector ultravioleta a 208 nm 0,75 ml/min heptanos- 2-propanol-ácido acético 99:1:0,5 v/v; MS (ESI^-) *m/z* 191,1 $(M-H)^-$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 3H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,56-2,46 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 3H), 1,59-1,36 (m, 1H), 1,25-1,14 (m, 3H); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = +0,089/(0,01501 g/1,5 ml)(0,5) = +17,79° (c = 1, $CHCl_3$).

Esquema 7f, Etapa F1: Preparación de (*S*)-(+)-2-metil-5-fenilpentanoato de etilo (14mb(i))



A una solución que consistía en ácido (*S*)-(+)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i), 2,3 g, 12 mmol) en etanol (200 ml) se añadieron 4 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción en agitación se llevó a reflujo durante una noche y posteriormente se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con solución salina saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 91 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,66 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 15: 85: 1 v/v/v; MS (ESI^+) *m/z* 221,2 $(M+H)^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,29-7,25 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 3H), 4,12 (c, *J* = 6,96 Hz, 2H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,75-1,54 (m,3H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H) 1,16-1,11 (m, 3H); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = +0,101/(0,01506 g/1,5 ml)(0,5) = +20,12° (c = 1, $CHCl_3$).

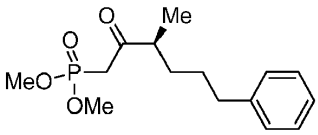
Esquema 6: Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i))



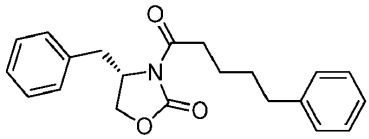
A una solución en agitación que consistía en metilfosfonato de dimetilo (23,37 g, 188,4 mmol) en THF (400 ml) a -78 ºC se añadió lentamente solución de *n*-butil litio (112 ml, 179 mmol, solución 1,6 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se añadió lentamente (*S*)-(+)-2-metil-5-fenilpentanoato de etilo (14mb(i), 28,1 g, 94,2 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 ºC durante dos horas y a continuación se dejó que aumentara a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con $KHSO_4$ al 5 % y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó dos veces con agua-solución salina saturada 50:50 y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (60:40 v/v) proporcionó el compuesto del título (11,9 g, 42 %) en forma de un aceite transparente, puro de componentes ajenos; TLC f_R 0,22 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 60:40 v/v); HPLC tiempo de retención 14,5 minutos, Chiralpak IA 5µ 250 x 4,6 mm, detector ultravioleta a 210 nm, 1 ml/min, pureza quiral del 97,8 % (*S*), 2,19 % (R); MS (ESI^-) *m/z* 297,1 $(M-H)^-$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,28-7,21 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 3,76-3,71 (m, 6H), 3,10 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 1,74-1,54 (m, 3H), 1,42-1,24 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = +0,084/(0,0169 g/1,5 ml)(0,5) = +14,91° (c = 1,13, $CHCl_3$).

La cromatografía también proporcionó una cantidad adicional de compuesto del título (8,3 g) con aproximadamente un 95 % de pureza química basada en observación visual por TLC; pureza quiral del 98,19 % (*S*), 1,81 % *(R).*

Segunda preparación alternativa de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i))

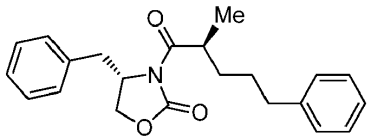


Esquema 7g, Etapa B: Preparación de (*S*)-4-bencil-3-(5-fenilpentanoil)oxazolidin-2-ona (21ma)



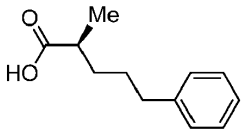
A una solución en agitación que consistía en (*S*)-4-benciloxazolidin-2-ona (0,9 g, 5,08 mmol) en THF (20 ml) a -78 ºC se añadió lentamente solución de *n*-butil litio (3,5 ml, 5,6 mmol, solución 1,6 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante dos horas, después de lo cual se añadió lentamente cloruro de 5-fenilpentanoílo (1 g, 5 mmol, preparado por tratamiento de ácido 5-fenilpentanoico con cloruro de oxalilo y DMF catalítica). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante dos horas y a continuación se dejó que aumentara a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con $KHSO_4$ al 5 % y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (25:75 v/v) proporcionó el compuesto del título (1,4 g, 82 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 25: 75 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 337,4 $(M+H)^+$, 360,2 $(M+Na)^+$.

Esquema 7g, Etapa C: Preparación de (*S*)-4-bencil-3-((*S*)-2-metil-5-fenilpentanoil)oxazolidin-2-ona (21mb(i))



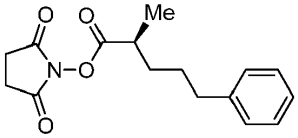
A una solución en agitación que consistía en (*S*)-4-bencil-3-(5-fenilpentanoil)oxazolidin-2-ona (21ma, 1,24 g, 3,68 mmol) en THF (20 ml) a -78 ºC se añadió lentamente solución de *bis*-(trimetilsilil)amida de litio (4,41 ml, 4,41 mmol, solución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante una hora, después de la cual se añadió lentamente yodometano (0,27 ml, 4,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó que aumentara a temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla se acidificó con $KHSO_4$ al 5 % y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (25: 75 v/v) proporcionó el compuesto del título (563 mg, 43,6 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,53 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 25: 75 v/v; MS (ESI$^+$) *mlz* 352,3 $(M+H)^+$ 374,2 $(M+Na)^+$.

Esquema 7g, Etapa D: Preparación de ácido (*S*)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i))



A una mezcla acuosa en agitación enfriada a 0 ºC que comprendía (*S*)-4-bencil-3-((*S*)-2-metil-5-fenilpentanoil)oxazolidin-2-ona (21mb(i), 563 mg, 1,60 mmol) se añadió peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio. La mezcla de reacción resultante se agitó durante cuatro horas. La mezcla de reacción se acidificó con $KHSO_4$ al 5 % y se extrajo dos veces con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó dos veces con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano-ácido acético (25:75:0,4) proporcionó el compuesto del título (293 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 25:75:0,4 v/v/v); HPLC tiempo de retención 12,08 min, fase estacionaria: Chiralpak IA 4,6 x 25 mm 5µ, detector ultravioleta a 210 nm, fase móvil: 1 ml/min heptano: 2-propanol: ácido acético 99:1:0,1, 97,22 % (*S*), 2,78 % (*R*).

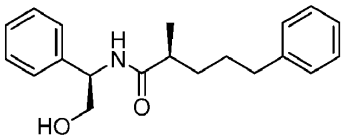
Esquema 7g, Etapa E: Preparación de (*S*)-2-metil-5-fenilpentanoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (18mb(i))



A una mezcla que consistía en ácido (*S*)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i), 290 mg, 1,51 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron *N*-hidroxisuccinimida (191 mg, 1,66 mmol), 4-dimetilaminopiridina (203 mg, 1,66 mmol) y

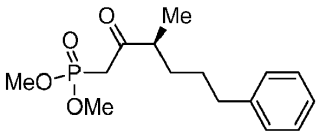
clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (318 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción que comprendía 18mb(i) se usó directamente en la siguiente etapa.

Esquema 7g, Etapa F y G: Preparación de (*S*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metil-5-fenilpentanamida (19mb(i))



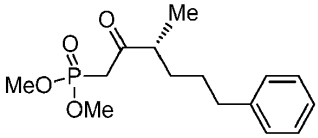
A la mezcla de reacción que comprendía 18mb(i) preparada como se ha descrito anteriormente se añadió *R*-(-)-2-fenilglicinol, y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y se lavó con THF. El filtrado combinado y el lavado de THF se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (60:40 v/v) proporcionó un sólido, que se cristalizó en acetato de etilo-heptano para proporcionar el compuesto del título con alta pureza estereoquímica (198 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco; TLC f_R 0,21 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 60:40 v/v; HPLC tiempo de retención 14,68 minutos, fase estacionaria: Gemini, 5µ C18 250 x 4,6 mm, longitud de onda ultravioleta de 210 nm, fase móvil: 1 ml/min, metanol-agua-ácido acético 60:40:0,1, 100 % (S); MS (ESI^+) *m/z* 312,2 $(M+H)^+$, 334,1 $(M+Na)^+$.

Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i))

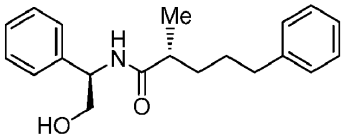


Se prepara (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato (15mb(i)) de dimetilo en tres etapas a partir de la (*S*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metil-5-fenilpentanamida de alta pureza estereoquímica (19mb(i)) preparada mediante la ruta del Esquema 7g como tal a partir de 19mb(i) derivado de la secuencia de reacción del Esquema 7f partiendo de ácido (±)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i)/20mc(i)).

Preparación de (R)-(-)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mc(i))

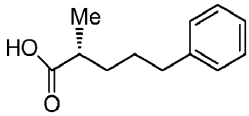


Preparación de (-)-(*R*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metil-5-fenilpentanamida (19mc(i))



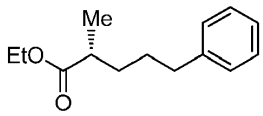
Se preparó (-)-(*R*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metil-5-fenilpentanamida a partir de ácido (±)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mb(i)/20mc(i)) de la misma forma que la (*S*)-*N*-((*R*)-2-hidroxi-1-feniletil)-2-metil-5-fenilpentanamida (19mb(i)) descritos anteriormente. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó la separación del compuesto del título de su diastereómero (19mb(i)) para proporcionar el producto deseado (30,2 g, 33 %) en forma de un sólido de color blanco; TLC f_R 0,33 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 50:50 v/v); HPLC tiempo de retención 13,25 minutos, Gemini 5µ C18 250 x 4,6 mm, a una longitud de onda ultravioleta de 210 nm, 1 ml/min, metanol-agua-ácido acético 60:40:0,1, pureza del 99,36 % (R), 0,64 % (S); $[\alpha]^T_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,066 /(0,01573 g/2 ml)(0,5) = -16,78° (c = 0,7865, $CHCl_3$).

Preparación de ácido (*R*)-(-)-2-metil-5-fenilpentanoico (20mc(i))



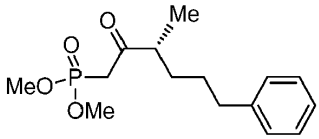
Se preparó ácido (*R*)-(-)-2-metil-5-fenilpentanoico a partir de 19mc(i) (30 g) de la misma forma que se preparó ácido (*S*)-(+)-2-metil-5-fenilpentanoico a partir de 19mb(i) como se ha descrito anteriormente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano-ácido acético (20:80:0,4 v/v/v) proporcionó el compuesto del título (20,8 g) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,51 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 30:70:1 v/v/v; HPLC tiempo de retención 24,46 min; Chiralpak IA 4,6 x 25 mm 5µ, a una longitud de onda de 208 nm 0,75 ml/min, heptano: 2-propanol: ácido acético 99:1:0,5, pureza quiral del 99,32 % (R), 0,68 % (S); MS (ESI^-) *m/z* 191,1 $(M-H)^-$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,31-7,26 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,54-2,44 (m, 1H), 1,79-1,59 (m, 3H) 1,58-1,41 (m,1H), 1,18 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H).

Preparación de (*R*)-(-)-2-metil-5-fenilpentanoato de etilo (14mc(i))



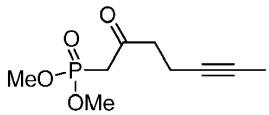
Se preparó (*R*)-(-)-2-metil-5-fenilpentanoato de etilo a partir de 20mc(i) (20,8 g) de la misma forma que se preparó (*S*)-(+)-2-metil-5-fenilpentanoato de etilo a partir de 20mb(i) como se ha descrito anteriormente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (5: 95 v/v) proporcionó el compuesto del título (21,0 g, 88 %) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,66 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 15: 85: 1 v/v/v); MS (ESI^+) *m/z* 221,2 $(M+H)^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,32-7,26 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 3H), 4,11 (c, *J* = 7,32 Hz, 2H), 2,64-2,57 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,75-1,53 (m, 3H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,27-1,21 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H,); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,114/(0,01771 g/1,5 ml)(0,5) = -19,31° (c = 1,18, $CHCl_3$).

Preparación de (R)-(-)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mc(i))

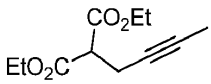


Se preparó (R)-(-)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo a partir de 14mc(i) (93 mg) de la misma forma que se preparó (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo a partir de 14mb(i) como se ha descrito anteriormente. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (70:30 v/v) proporcionó el compuesto del título (83 mg, 66 %) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,22 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 70:30 v/v); HPLC tiempo de retención 12,36 min, 5µ Chiralpak OJ-H 4,6 x 250 mm, a una longitud de onda ultravioleta de 210 nm, heptano-etanol: ácido acético 90:10:0,1) 1 ml/min, pureza quiral del 100 % (R); MS (ESI^-) *m/z* 297,1 $(M-H)^-$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,29 (d, *J* = 6,51 Hz, 2H,), 7,22-7,16 (m, 3H), 3,77 (d, *J* = 11,35 Hz, 3H), 3,78 (d, *J* = 11,35 Hz, 3H), 3,13 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 3,08 (d, *J* = 1,83 Hz, 1H), 2,78 (d, *J* = 6,96 Hz, 1H), 2,67-2,56 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,080/(0,01742 g/1,5 ml)(0,5) = -13,78° (c = 1,16, $CHCl_3$).

(2-Oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15aa)

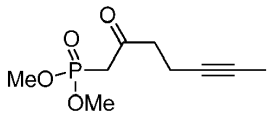


Esquema 7a, Etapa A: Preparación de 2-(but-2-in-1-il)malonato de dietilo (16a)



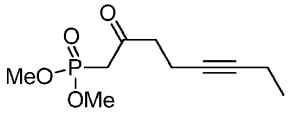
A una mezcla en agitación que consistía en malonato de dietilo (24,3 g, 141 mmol) en THF (140 ml) se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 2,8 g, 70 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 50 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 1-bromobut-2-ino (GFS, 6,2 g, 47 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se trató cuidadosamente con HCl 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (5:95 a 15:85 v/v) proporcionó el compuesto intermedio del título (11,5 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite transparente.

Preparación de (2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15aa)



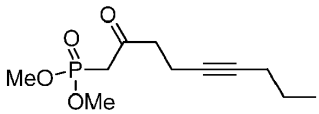
Se preparó (2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo en dos etapas a partir de 2-(but-2-in-1-il)malonato de dietilo de la misma forma que la descrita para el compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) para proporcionar el fosfonato intermedio del título (2,5 g) en forma de un aceite transparente; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,78 (d, 6H, J = 11,5 Hz), 3,1 (d, 2H, J = 22,5 Hz), 2,80 (t, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,73 (t, 3H).

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



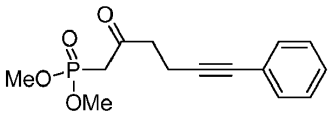
Se preparó (2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15aa excepto en que se usó 1-bromopent-2-ino (GFS, 6,9 g, 47 mmol) en lugar de 1-bromobut-2-ino para proporcionar el fosfonato intermedio del título (4,0 g) en forma de un aceite transparente; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 3,78 (d, 6H, J = 11,1 Hz), 3,11 (d, 2H, J = 22,8 Hz), 2,81 (t, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 1,08 (t, 3H).

Preparación de (2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ca)

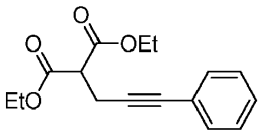


Se prepara (2-oxonon-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15aa excepto en que se usa 1-bromohex-2-ino en lugar de 1-bromobut-2-ino.

Preparación de (2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15da)

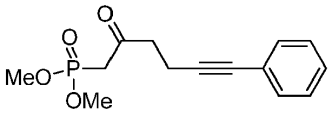


Esquema 7a, Etapa A: Preparación de 2-(hex-2-in-1-il)malonato de dietilo (16d)



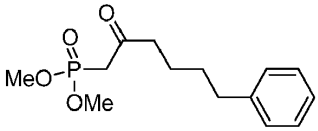
A una suspensión en agitación que consistía en hidruro sódico (1,22 g, 51,3 mmol) en THF (100 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota una solución que consistía en malonato de dietilo (12,3 g, 76,9 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción a 0 ºC se añadió una solución que consistía en (3-bromoprop-1-in-1-il)benceno (5,0 g, 26 mmol, preparado a partir del correspondiente alcohol disponible en el mercado usando PBr_3/piridina) en THF (30 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de cloruro sódico (500 ml) y se extrajo con dietil éter (500 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada (300 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto intermedio del título (10,6 g) que se usó como tal en la siguiente etapa inmediatamente posterior; TLC f_R 0,47 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 1:5 v/v).

Preparación de (2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15da)



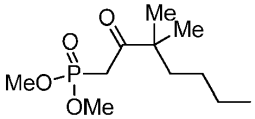
Se preparó (2-oxo-6-fenilhex-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo en dos etapas a partir de 2-(hex-2-in-1-il)malonato de dietilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) para proporcionar 2,12 g; TLC f_R 0,22 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,31-7,41 (m, 2H), 6,68-7,28 (m, 3H), 3,76-3,81 (m, 6H), 3,17 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,92-2,98 (m, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 281 (M+1).

Preparación de (2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15ma)



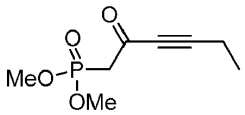
Se preparó (2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) excepto en que se usó 5-fenilpentanoato de metilo (Sigma-Aldrich) en lugar de (±)-2-metilhex-4-inoato de etilo; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,29-7,23 (m, 2H), 7,19-7,13 (m, 3H), 3,76 (d, 6H, J = 11,1 Hz), 3,06 (d, 2H, J = 22,6 Hz), 2,55-2,7 (m, 4H), 1,55-1,7 (m, 4H).

Esquema 6: Preparación de (3,3-dimetil-2-oxoheptil)fosfonato de dimetilo (15hd(i))



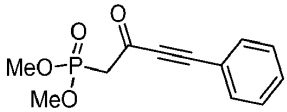
Se preparó (3,3-dimetil-2-oxoheptil)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) excepto en que se usó 2,2-dimetilhexanoato de metilo (preparado mediante la esterificación catalizada por ácido (ácido p-toluenosulfónico) de ácido 2,2-dimetilhexanoico) en lugar de (±)-2-metilhex-4-inoato de etilo; MS (ESI$^+$) *m*/*z* 251 (M+1).

Esquema 6: Preparación de (2-oxohex-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15p)



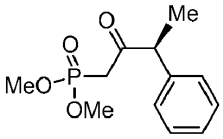
Se preparó (2-oxohex-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) excepto en que se usó pent-2-inoato de etilo en lugar de (±)-2-metilhex-4-inoato de etilo; MS (ESI$^+$) *m*/*z* 205 (M+1).

Esquema 6: Preparación de (2-oxo-4-fenilbut-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15q)

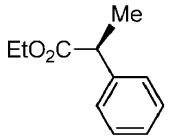


Se preparó (2-oxo-4-fenilbut-3-in-1-il)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la descrita para la preparación del compuesto intermedio 15ab(i)/15ac(i) excepto en que se usó 3-fenilpropiolato de etilo en lugar de (±)-2-metilhex-4-inoato de etilo; MS (ESI$^+$) *m*/*z* 253 (M+1).

(*S*)-(2-Oxo-3-fenilbutil)fosfonato de dimetilo (15jb(i))

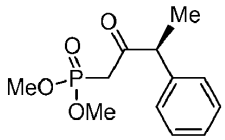


Preparación de (*S*)-2-fenilpropanoato de etilo (15jb(i))



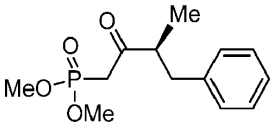
A una solución que consistía en ácido (*S*)-2-fenilpropanoico (1,0 g, 6,7 mmol, de Chem-Impex) en etanol (30 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (4 gotas). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche en un vaso equipado con un condensador de Dean-Stark. A la mezcla se añadió bicarbonato sódico sólido y la mezcla resultante se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,0 g, 84 %) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,5 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 15:85:1 v/v/v). El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de (*S*)-(+)-(2-oxo-3-fenilbutil)fosfonato de dimetilo (15jb(i))



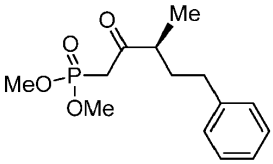
A una solución en agitación que consistía en metilfosfonato de dimetilo (1,392 g, 11,22 mmol) en THF (20 ml) a -78 ºC se añadió lentamente solución de *n*-butil litio (6,6 ml, 11 mmol, solución 1,6 M en hexano). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después de los cuales se añadió lentamente una mezcla que consistía en (*S*)-2-fenilpropanoato de etilo (1,0 g, 5,6 mmol) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a -78 ºC durante dos horas antes de permitirse aumentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se trató con $KHSO_4$ acuoso al 5 % y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con una solución de agua-solución salina saturada 50:50, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (80:20 v/v) proporcionó el compuesto del título (1,03 g, 72 %) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,4 (disolvente del sistema acetato de etilo-heptano 80:20 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 257,1 (M+H)$^+$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,37-7,22 (m, 5H), 4,01 (c, *J* = 6,71 Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 6H), 3,27-3,2 (m, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 3H); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = 0,946/(0,01859 g/1,5 ml)(0,5) = +152,6° (c = 1,24, $CHCl_3$).

(*S*)-(+)-(3-Metil-2-oxo-4-fenilbutil)fosfonato de dimetilo (15kb(i))



Se preparó (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-4-fenilbutil)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la segunda preparación alternativa de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) usando la misma secuencia de reacciones excepto en que se usó bromuro de bencilo en lugar de (3-bromopropil)benceno. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (80:20 v/v) proporcionó el compuesto del título (680 mg) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: acetato de etilo: heptanos 80:20 v/v; MS (ESI$^+$) *m/z* 271,1 (M+H)$^+$; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,29-7,14 (m, 5H), 3,71 (dd, 6H, J = 10,99, 19,04 Hz), 3,12-2,89 (m, 4H), 2,58 (dd, 1H, J = 7,69, 13,55 Hz), 1,11 (d, 3H, J = 6,96 Hz); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = 0,249/(0,01501 g/1,5 ml)(0,5) = +49,8° (c = 1, $CHCl_3$).

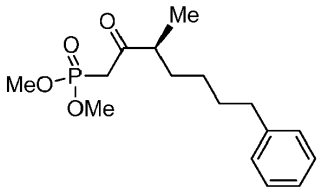
Preparación de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-5-fenilpentil)fosfonato de dimetilo (15lb(i))



Se preparó (*S*)-(3-metil-2-oxo-5-fenilpentil)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la segunda preparación alternativa de (*S*)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) usando la misma secuencia de reacciones excepto en que se usó (2-bromoetil)benceno en lugar de (3-bromopropil)benceno. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (50:50 v/v) proporcionó el compuesto del título (460 mg) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,14 (disolvente del sistema: acetato de etilo: heptanos 50:50 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 285,1 (M+H)$^+$; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,30-7,24 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 3,76 (d, *J* = 14,65 Hz, 3H), 3,76 (d, *J* = 8,06 Hz, 3H), 3,16-3,03 (m, 2H), 2,77 (c, *J* = 6,84 Hz, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,03 (ddt,

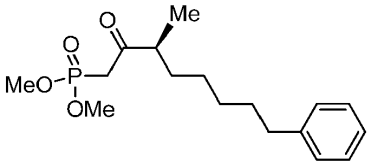
1H), 1,16 (d, J = 6,96 Hz, 3H); $[\alpha]^{T}_{\lambda}$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_{D}$ = 0,052/(0,01998 g/1,5 ml)(0,5) = +7,81° (c = 1,33, $CHCl_3$).

Preparación de (S)-(+)-(3-metil-2-oxo-7-fenilheptil)fosfonato de dimetilo (15nb(i))



Se preparó (S)-(3-metil-2-oxo-7-fenilheptil)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la segunda preparación alternativa de (S)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) usando la misma secuencia de reacciones excepto en que se usó (4-bromobutil)benceno en lugar de (3-bromopropil)benceno. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (50:50 v/v) proporcionó el compuesto del título (2,84 g) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,54 (disolvente del sistema: acetato de etilo 100 v); MS (ESI^+) m/z 313,1 $(M+H)^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,22-7,17 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 6H), 3,07 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,53 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,28-1,22 (m, 2H), 1,02 (d, J = 6,96 Hz, 3H); $[\alpha]^{T}_{\lambda}$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_{D}$ = 0,052/(0,01998 g/1,5 ml)(0,5) = +7,81° (c = 1,017, $CHCl_3$).

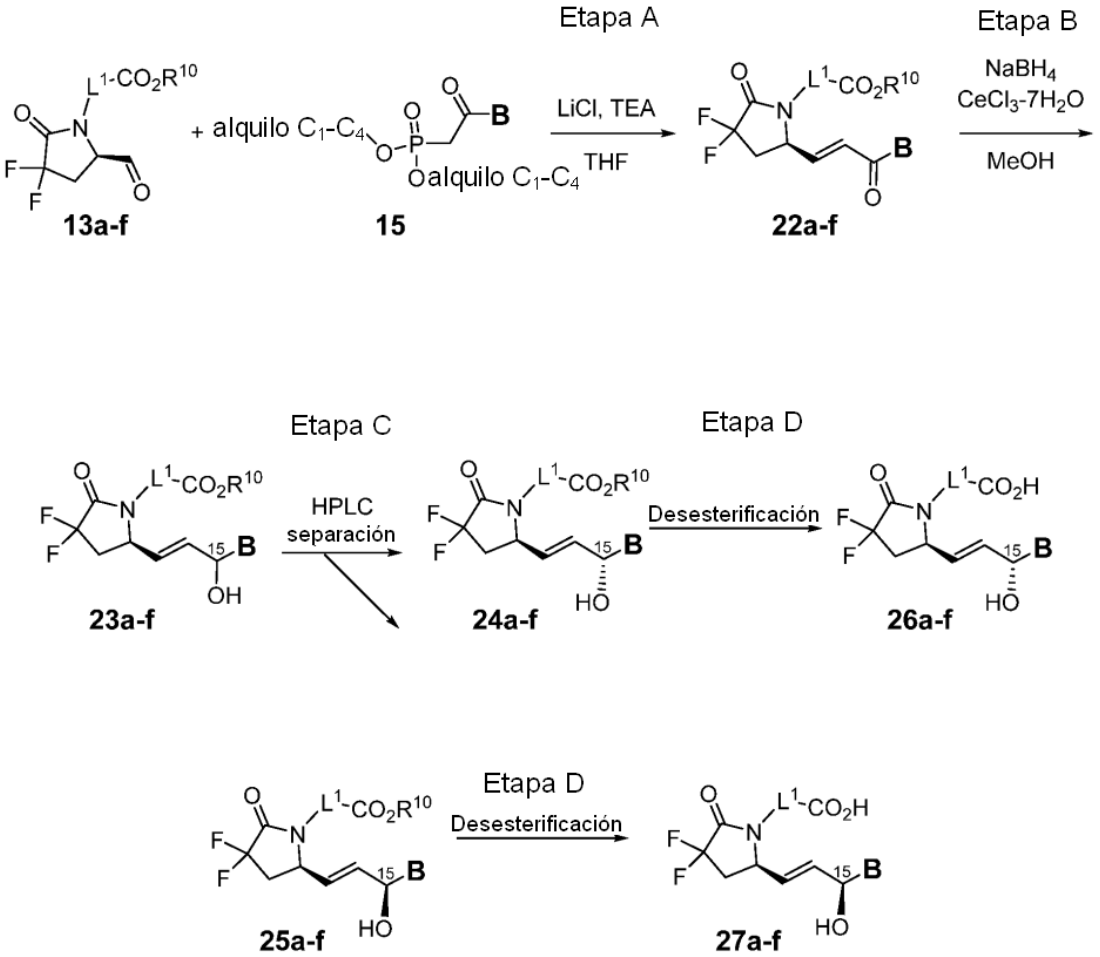
Preparación de (S)-(+)-(3-metil-2-oxo-8-feniloctil)fosfonato de dimetilo (15ob(i))



Se preparó (S)-(3-metil-2-oxo-8-feniloctil)fosfonato de dimetilo de la misma forma que la segunda preparación alternativa de (S)-(+)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) usando la misma secuencia de reacciones excepto en que se usó (5-bromopentil)benceno en lugar de (3-bromopropil)benceno. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-heptano (50:50 v/v) proporcionó el compuesto del título (1,06 g) en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,22 (disolvente del sistema: acetato de etilo: heptanos 50:50 v/v); MS (ESI^+) m/z 327,1 $(M+H)^+$; RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 7,27-7,24 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 6H), 3,13 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 4H), 1,35-1,28 (m, 4H), 1,09 (d, J = 6,96 Hz, 3H); $[\alpha]^{T}_{\lambda}$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_{D}$ = 0,074/(0,01534 g/1,5 ml)(0,5) = +14,10° (c = 1,02, $CHCl_3$).

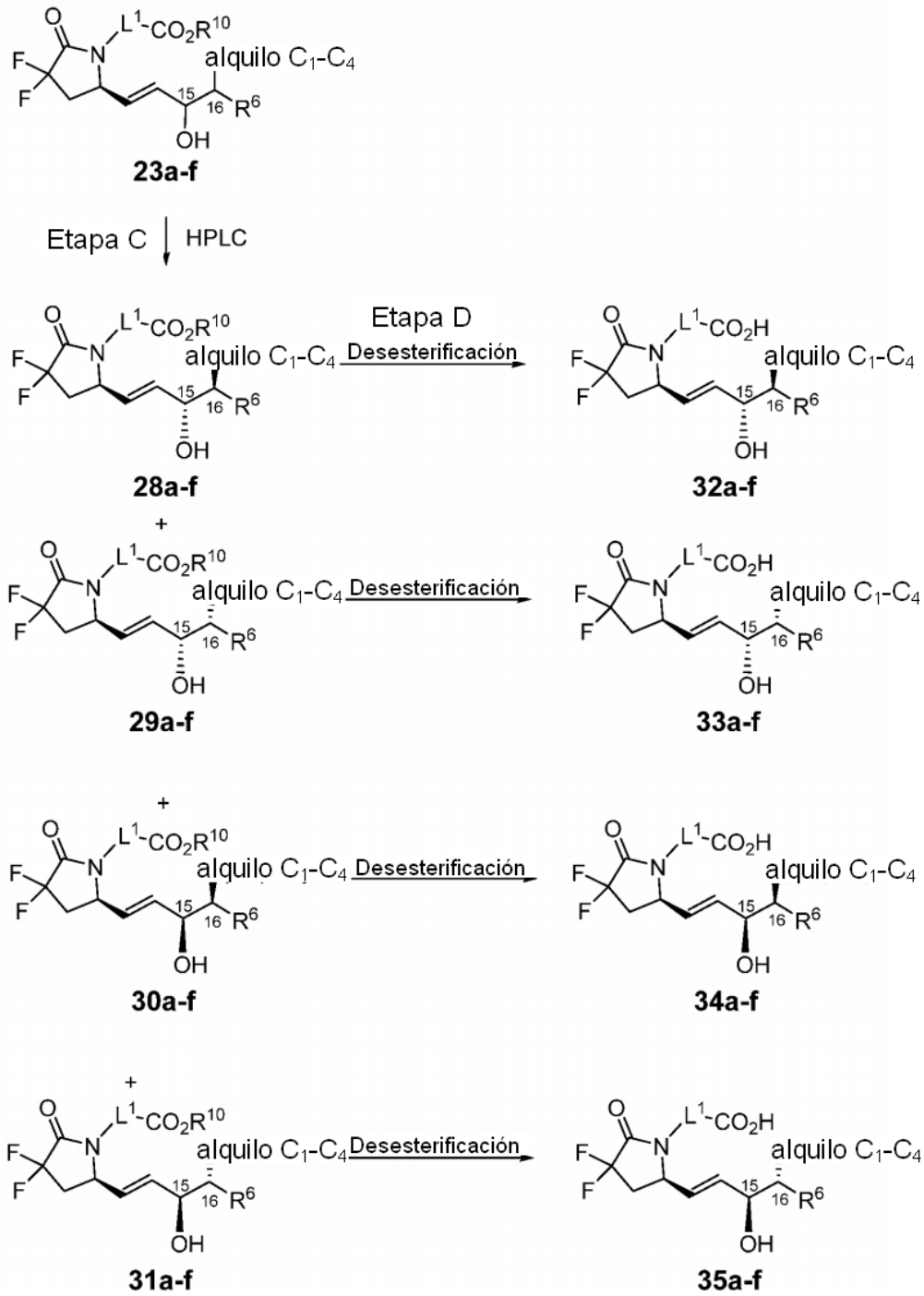
Los aspectos de la presente invención se pueden preparar utilizando un procedimiento de tipo Horner-Emmons-Wadsworth, de acuerdo con las rutas que se describen posteriormente en los Esquemas 9 y 10. El acoplamiento de un aldehído intermedio, tal como aquellos para los que se han descrito e ilustrado sus preparaciones anteriormente (13a-f), con un fosfonato orgánico, tal como los que están disponibles en el mercado o aquellos para los que se han descrito e ilustrado sus preparaciones anteriormente (15), por medio de una reacción de olefinación de Horner-Emmons-Wadsworth, (Esquema 9, Etapa A) proporciona un compuesto intermedio de cetona α,β-insaturada (22a-f). El grupo oxo en C15 se puede reducir quimio y estereoselectivamente al correspondiente grupo hidroxilo en C15 en forma de mezclas de alcoholes estereoisoméricos (dos o más diastereómeros, no necesariamente en la misma cantidad) 23a-f (Esquema 9, Etapa B), que posteriormente se pueden separar por HPLC (Etapa C) para proporcionar un C15α-hidroxi diastereómero puro individual (24a-f) y C15β-hidroxi diastereómeros puros individuales (25a-f). Los ésteres intermedios resultantes de estas transformaciones se pueden someter posteriormente a condiciones de desesterificación, tales como hidrólisis catalizada por base. La hidrólisis catalizada por base de los ésteres proporciona las correspondientes realizaciones de ácido carboxílico (26a-f y 27a-f). Los β-cetofosfonatos orgánicos que portan un centro quiral individual, tales como cualquiera de 15(a-o)b(i-viii) y 15(a-o)c(i-viii), cuando se acoplan con aldehídos tales como 13a-f en el Esquema 9, Etapa A, seguido de la reducción estereoselectiva (Etapa B), proporcionan un conjunto de cuatro diastereómeros que se pueden separar usando HPLC para aislar cada uno de sus componentes (28a-f a 31a-f), C15α-C16β C15α-C16α, C15β-C16β, y C15β-C16α como se ilustra en el Esquema 10. Los ácidos carboxílicos (32a-f a 35a-f) de cada uno de estos cuatro diastereómeros se pueden obtener mediante hidrólisis catalizada por base que los correspondientes ésteres excusando un exceso de hidróxido de litio, hidróxido potásico o hidróxido sódico. Los procedimientos detallados para preparar los conjuntos de diastereómeros se describen a continuación.

Esquema 9



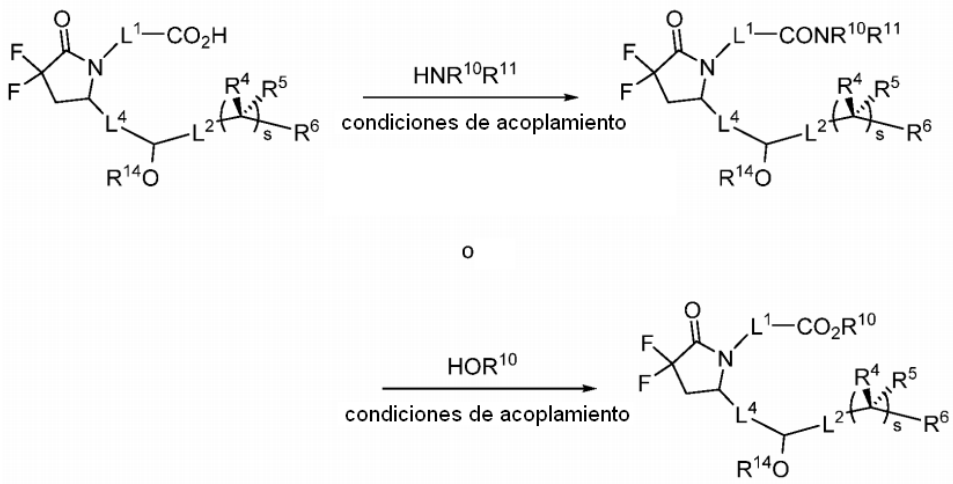
L = **a, b, c, d, e,** o **f**, como se define en el Esquema 3

Esquema 10



Los aspectos de la presente invención pueden incluir compuestos de fórmula (Ia) en la que R^1 es un ácido carboxílico o un derivado de ácido carboxílico, que incluye, pero no se limita a, ésteres, amidas, y N-(alquilsulfonil)amidas. Los derivados de ácido carboxílico se pueden preparar a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos mediante métodos conocidos en la técnica. Los métodos generales utilizados para llevar a cabo estas transformaciones se ilustran en el Esquema 11.

Esquema 11



R^{14} es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno. Si R^{14} es un grupo protector de oxígeno, se puede retirar después del procedimiento de acoplamiento de amida para proporcionar realizaciones a modo de ejemplo.

Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 es una amida o N-(alquilsulfonil)amida, se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto de fórmula (Ia), en la que R^1 es un ácido carboxílico, mediante métodos conocidos en la técnica. Los métodos y las estrategias para la formación de enlace amida se han revisado por Montalbetti, G. N. y Falque, V. en Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852. Las amidas y las N-(alquilsulfonil)amidas se pueden preparar a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos procediendo a través de la activación de carboxilo y posterior formación de enlace amida mediante métodos conocidos en la técnica. Tales procedimientos pueden comprender formar una mezcla que comprende el ácido carboxílico (reactivo limitante), aproximadamente un equivalente molar de un compañero de acoplamiento de amida, $HNR^{10}R^{11}$, aproximadamente un equivalente molar de aproximadamente un exceso 50 % molar de un agente de acoplamiento, condensación, o activación tal como, pero no limitado a, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N*-diisopropilcarbodiimida (DIC), carbonil diimidazol (CDI), o clorhidrato de 1-etil-3-(3'-dimetilamino)carbodiimida (EDC o EDAC), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-*tris*-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-*tris*-pirrolidino-fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de *O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)-N,*N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), o tetrafluoroborato de *O*-(1*H* benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), y un disolvente, tal como, pero no limitado a, DMF, NMP, diclorometano, THF, 1,4-dioxano, acetonitrilo, o DME. La mezcla puede comprender además de aproximadamente uno a dos equivalentes molares de una base de amina tal como diisopropiletilamina (DIEA), trietilamina (TEA), o piridina. Las mezclas que comprenden una base de amina pueden comprender además una cantidad catalítica de un aditivo tal como DMAP. Las mezclas que comprenden DCC, DIC, o EDC pueden comprender además aproximadamente un equivalente molar de HOBt. Las mezclas se pueden agitar a temperatura ambiente o se pueden calentar para estimular la reacción de acoplamiento durante el tiempo necesario para conseguir la finalización de la reacción de acoplamiento deseada. Las reacciones se pueden procesar y el producto de amida o N-(alquilsulfonil)amida purificar y aislar mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 es un éster, se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto de fórmula (Ia), en la que R^1 es un ácido carboxílico, mediante métodos conocidos en la técnica. Una diversidad de métodos que se pueden usar se describen por Larock, R. C. en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989, pp. 966-972, y las referencias en el mismo.

Los aspectos de la presente invención pueden incluir compuestos de fórmula (Ia) en la que R^1 es tetrazol-5-ilo. Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R^1 es tetrazol-5-ilo, se pueden preparar a partir del correspondiente compuesto de fórmula (Ia), en la que R^1 es ciano, usando condiciones y métodos conocidos en la técnica, dos de los cuales se ilustran en el Esquema 12.

Esquema 12

R^{14} es hidrógeno o un grupo protector de oxígeno. Si R^{14} es un grupo protector de oxígeno, se puede retirar después del procedimiento de acoplamiento de amida para proporcionar realizaciones a modo de ejemplo.

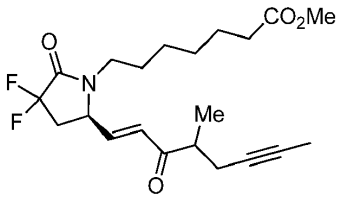
Los aspectos de la presente invención pueden incluir compuestos de fórmula (Ia) en la que L^4 es un grupo etileno. Estos compuestos se pueden obtener sometiendo los compuestos de fórmula (Ia), en la que L^4 es etenileno o etinileno, a condiciones de hidrogenación catalítica, tales como las conocidas en la técnica. Los métodos de hidrogenación catalítica se han revisado por Rylander, P. N. en Hydrogenation Methods, Academic Press: Nueva York, 1985, capítulos 2-3.

Los aspectos de la presente invención pueden comprender además compuestos de fórmula (Ia), en la que L^4 es -CH_2-CH_2- (etileno), y L^1 comprende al menos un resto o un grupo funcional, tal como un grupo alquenilo, alquinilo, o halógeno, que se puede reducir en condiciones convencionales de hidrogenación catalítica. La preparación de estos compuestos puede comprender una ruta sintética en la que la cadena inferior se instala en primer lugar en la estructura principal del anillo de difluorolactama mediante, por ejemplo, una reacción de olefinación o alquinilación, como se describe en el presente documento, y el compuesto intermedio resultante de 8 + cadena inferior, en el que L^4 es etenileno o etinileno, se reduce posteriormente mediante hidrogenación catalítica para proporcionar el correspondiente compuesto intermedio de 8 + cadena inferior en el que L^4 es etileno. La posterior instalación y, si fuera necesario, modificación química, de la cadena superior proporcionaría el correspondiente compuesto de fórmula (Ia) en la que L^4 es etileno.

Los siguientes Ejemplos se prepararon basándose en el Esquema de reacción 9, Etapas A - D y el Esquema 10, Etapas C y D.

Ejemplos 1A - 1I

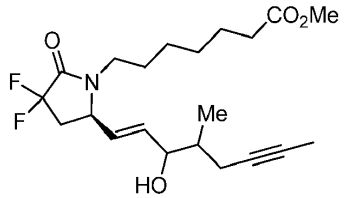
Etapa A: Preparación de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-4-metil-3-oxooct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo



A una mezcla enfriada con hielo que consistía en (3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (76 mg, 0,33 mmol) y (R)-7-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il) heptanoato de metilo (13a, 80 mg, 0,28 mmol) en THF (3 ml) se añadió cloruro de litio (35 mg, 0,83 mmol) seguido de trietilamina (55 µl, 0,42 mmol) y la reacción se agitó durante una noche, calentando a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con la adición de una solución saturada de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un aceite de color dorado. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol:diclorometano (1:300 v/v) para proporcionar el compuesto del título (76,6 mg) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,80 (disolvente del sistema: metanol-diclorometano 5:95 v/v); RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 6,7-6,5 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 4,3-4,2 (m, 2H), 3,0-2,8 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 1H) 2,5-2,2 (m, 6H), 1,8 (s, 3H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 4H), 1,2 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 398,1 (M+1), 420,1 (M+Na), (ESI^-) *m/z* 396,1(M-1).

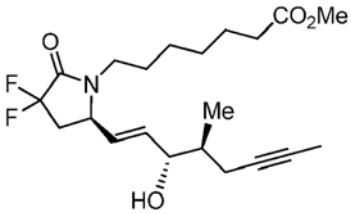
Etapa B: Preparación de mezcla de cuatro diastereómeros 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-

1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo

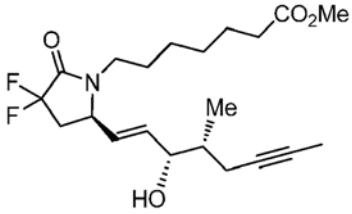


A una solución a -40 ºC que consistía en 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-4-metil-3-oxooct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (76 mg, 0,20 mmol) en metanol (5 ml) se añadió heptahidrato de cloruro de cerio (75 mg, 0,20 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se enfrió a -78 ºC durante 20 minutos. Se añadió borohidruro sódico (15 mg, 0,40 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas, se interrumpió con partes iguales de agua y cloruro de amonio saturado y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un aceite de color blanco turbio. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (1:200 v:v) para proporcionar el compuesto del título (70 mg) en forma de un aceite transparente. f_R 0,50 (disolvente del sistema: metanol: diclorometano 5:95 v/v).

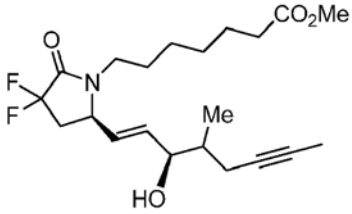
Etapa C: Preparación de 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1A), 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1B), 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-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



Ejemplo 1A



Ejemplo 1B

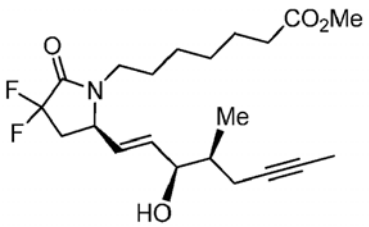


Ejemplo 1C

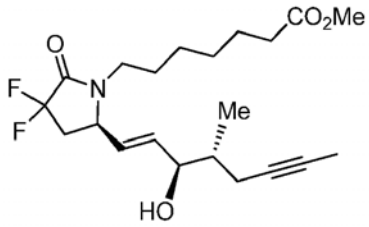
A partir de la mezcla estereoisomérica que comprendía la mezcla de cuatro diastereómeros de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (70 mg, preparada en la Etapa B de este Ejemplo anterior) se separaron los isómeros individuales 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1A) y 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1B), y la mezcla diastereomérica (en el C16) de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1C) mediante HPLC preparativa. Las separaciones se llevaron a cabo en un instrumento Agilent Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 205 nm y usando el detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 x 10 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (96:4 v/v).

Ejemplo 1A (7,6 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 24,1-25,0 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H) 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H) 2,4-2,0 (m, 7H), 1,8 (s, 3H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 4H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 400,2 (M+1), 422,1 (M+Na).

Ejemplo 1B (5,8 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 22,5-23,6 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H) 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H) 2,4-2,0 (m, 7H), 1,8 (s, 3H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 4H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 400,2 (M+1), 422,1 (M+Na).



Ejemplo 1D



Ejemplo 1E

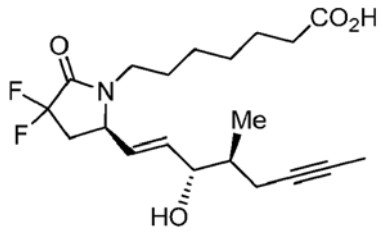
La mezcla diastereomérica de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1C) se separó para proporcionar los diastereómeros puros 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1D), y 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1E), mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 x 10 mm; fase móvil de heptanos-etanol (98:2 v/v).

Ejemplo 1D (15,5 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 48,4-55,7 min; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H) 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H) 2,4-2,0 (m, 7H), 1,8 (s, 3H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 4H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI+) m/z 400,2 (M+1), 422,1 (M+Na).

Ejemplo 1E (4,3 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 42,7-47,3 min; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H) 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H) 2,4-2,0 (m, 7H), 1,8 (s, 3H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,2 (m, 4H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI+) m/z 400,2 (M+1), 422,1 (M+Na).

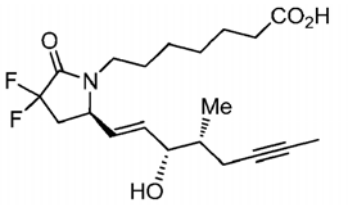
Etapa D1: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1F)



Ejemplo 1F

A una solución de 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 1A, 5,6 mg, 0,014 mmol) en metanol (0,15 ml) se añadió hidróxido de litio (1 M en H_2O, 0,06 ml, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con la adición de $KHSO_4$ y solución salina saturada y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró, se redisolvió en acetato de etilo, se filtró, y se concentró para dar 5,7 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,4-4,3 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H) 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H) 2,4-2,0 (m, 7H), 1,9-1,7 (s, 3H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,1 (m, 4H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 368,1 (M+1), 408,1 (M+Na).

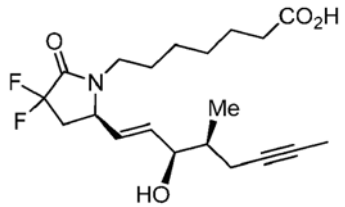
Etapa D2: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1G)



Ejemplo 1G

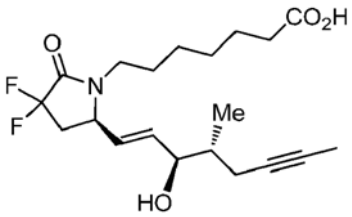
La hidrólisis de 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo, realizada de la misma forma que en la Etapa D1 anterior, proporcionó 5,4 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,5 (m, 1H), 4,4-4,3 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H) 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H) 2,4-2,0 (m, 7H), 1,9-1,7 (s, 3H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,4-1,1 (m, 4H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 368,1 (M+1), 408,1 (M+Na).

Etapa D3: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1H)



Ejemplo 1H

Etapa D4: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 1I)

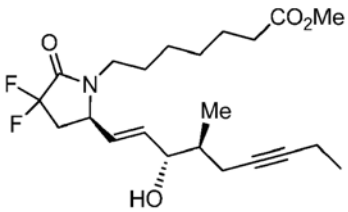


Ejemplo 1I

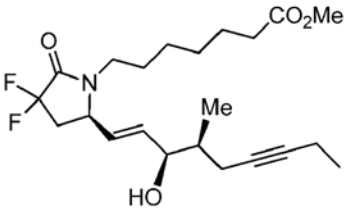
La hidrólisis de cada uno de los siguientes Ejemplos de éster carboxílico se llevó a cabo de la misma forma que se describe en el Ejemplo 1, Etapa D1, usando hidróxido de litio acuoso (aunque en algunos casos se pudo usar hidróxido sódico o hidróxido potásico en lugar de hidróxido de litio) para proporcionar los Ejemplos de ácido carboxílico análogos.

Ejemplos 2A - 2D

Etapa A, B y C, Preparación de 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2A) y 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2B)



Ejemplo 2A



Ejemplo 2B

Se preparó 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (61 mg) mediante el método descrito en el Ejemplo 1, Etapas A y B, excepto en que se usó (S)-(+)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15bc(i)) en lugar de (±)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ab(i)/15ac(i)) en la Etapa A.

Etapa C: Los diastereómeros puros del Ejemplo 2A y Ejemplo 2B se aislaron siguiendo separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 233 nm; columna Chiralpak IA 250 x 4,6 mm; fase móvil de heptano-etanol (98:2 v/v).

Ejemplo 2A (8,1 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 57 min; MS (ESI^+) *m*/*z* 414,1 (M+1) (ESI^-) *m*/*z* 412,1(M-1).

Ejemplo 2B (20,5 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 42 min; MS (ESI^+) *m*/*z* 414,1 (M+1) (ESI^-) *m*/*z* 412,1(M-1).

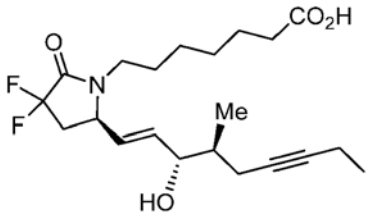
Etapa B: Preparación alternativa de 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2A) y 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 2B)

A una solución que consistía en 7-((R)-3,3-difluoro-5-((S,E)-4-metil-3-oxonon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (169 mg, 0,460 mmol) y catalizador (*R*)-Corey-Bakshi-Shibata (1 M en THF, 0,46 mmol) en

diclorometano (100 ml) a -40 ºC se añadió catecolborano (1 M en THF, 0,46 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, calentando a temperatura ambiente, y a continuación se inactivó con HCl 1 N (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta un aceite de color pardo turbio. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol:diclorometano (1:200 v:v) proporcionó una mezcla de 2A y 2B (52 mg) en forma de un aceite transparente; f_R 0,65 (disolvente del sistema: metanol:diclorometano 7:93 v/v).

Los diastereómeros se separaron y el diastereómero purificado 2A (15,2 mg) se aisló usando el método de HPLC preparativa descrito en la Etapa C de la preparación original de este compuesto anterior.

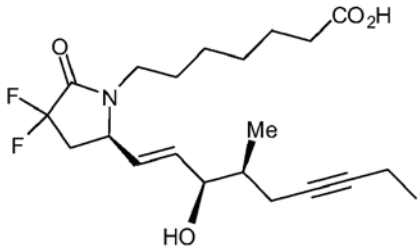
Etapa D1: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 2C)



Ejemplo 2C

5,9 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 95:5:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 5,9-5,8 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,7 (s a, 1H), 2,4-2,3 (t, 2H). 2,3-2,1 (m, 5H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 5H), 1,4-1,2 (m, 4H), 1,1 (t, 3H), 1,0 (d, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^+$) *m/z* 400 (M+1), MS (ESI$^-$) *m/z* 398 (M-1).

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

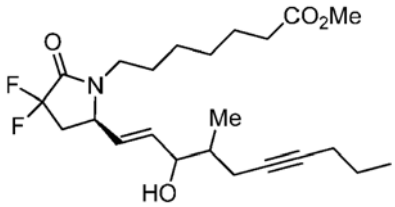


Ejemplo 2D

14,8 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 95:5:1 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 400 (M+1), MS (ESI$^-$) *m/z* 398 (M-1).

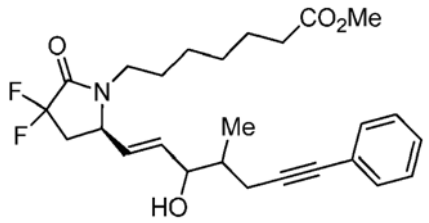
Ejemplo 3

7-((5*R*)-3,3-Difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo



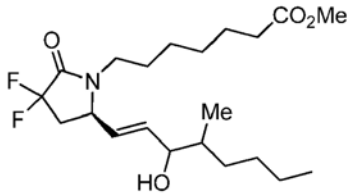
Ejemplo 4

7-((5*R*)-3,3-Difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo



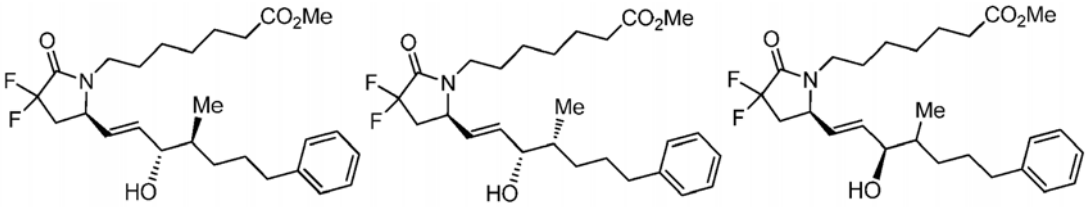
Ejemplo 5

Metil 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato



Ejemplos 6A – 6F

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



Ejemplo 6A Ejemplo 6B Ejemplo 6C

Se preparó 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1, Etapas A y B, excepto en que se usó (±)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)/15mc(i)) en lugar de (±)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ab(i)/15ac(i)) en la Etapa A.

Etapa C: A partir de la mezcla estereoisomérica que comprendía la mezcla de cuatro diastereómeros de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo se separaron los isómeros individuales 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 6A) y 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 6B), y la mezcla diastereomérica (en C16) de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 6C) mediante HPLC preparativa. Las separaciones se llevaron a cabo en un instrumento Agilent Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 205 nm y usando el detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 x 10 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (96:4 v/v).

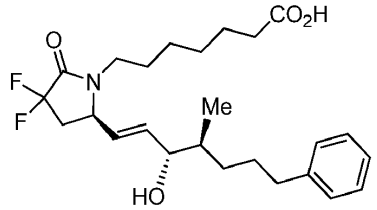
Ejemplo 6A (3,3 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 20,9-21,8 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3 (t, 2H), 7,2 (d, 3H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,4-2,0 (m, 6H), 1,8-1,4 (m, 7H), 1,4-1,0 (m, 6H), 0,9 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 466,4 (M+1), 488,5 (M+Na).

Ejemplo 6B (10,1 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 19,6-20,7 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3 (t, 2H), 7,2 (d, 3H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,4-2,0 (m, 6H), 1,8-1,4 (m, 7H), 1,4-1,0 (m, 6H), 0,9 (d, 3H); MS (ESI+) m/z 466,4 (M+1), 488,5 (M+Na).

Ejemplo 6C (57,7 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 16,2-18,6 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3 (t, 2H), 7,2 (d, 3H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-

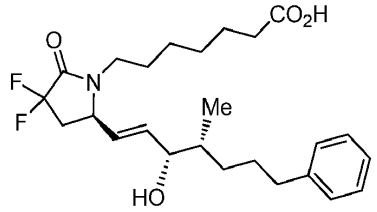
2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,4-2,0 (m, 6H), 1,8-1,4 (m, 7H), 1,4-1,0 (m, 6H), 0,9 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 466,4 (M+1), 488,5 (M+Na).

Etapa D1: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 6D)



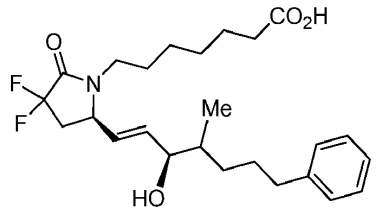
3,0 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3 (t, 2H), 7,2 (d, 3H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,4-2,0 (m, 6H), 1,8-1,4 (m, 7H), 1,4-1,0 (m, 6H), 0,9 (dt, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 466,2 (M+1), 488,2 (M+Na).

Etapa D2: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 6E)



7,7 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3 (t, 2H), 7,2 (d, 3H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,4-2,0 (m, 6H), 1,8-1,4 (m, 7H), 1,4-1,0 (m, 6H), 0,9 (dt, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 466,2 (M+1), 488,2 (M+Na).

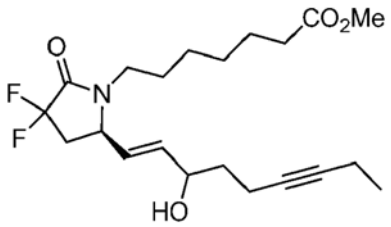
Etapa D3: Preparación de ácido 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 6F)



8,9 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3 (t, 2H), 7,2 (d, 3H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (a, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,4-2,0 (m, 6H), 1,8-1,4 (m, 7H), 1,4-1,0 (m, 6H), 0,9 (dt, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 466,2 (M+1), 488,2 (M+Na).

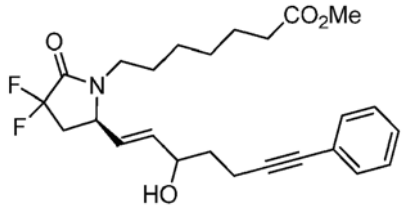
Ejemplo 7

7-((5*R*)-3,3-Difluoro-5-((*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo



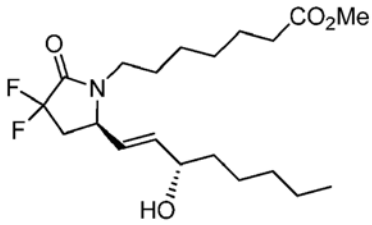
Ejemplo 8

7-((5*R*)-3,3-Difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo

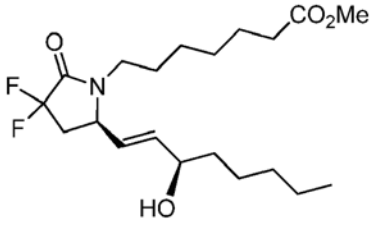


Ejemplos 9A – 9D

Etapas A, B, y C: Preparación de 7-((R)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 9A) y 7-((R)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 9B)



Ejemplo 9A



Ejemplo 9B

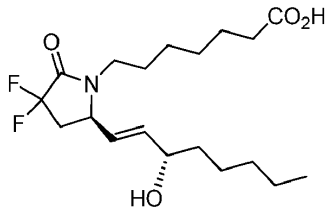
Se preparó 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo mediante el método descrito en Ejemplos 1, Etapas A y B, excepto en que se usó (2-oxoheptil)fosfonato de dimetilo (15ga) en lugar de (±)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ab(i)/15ac(i)) en la Etapa A.

Etapa C: A partir de la mezcla diastereomérica de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de dimetilo se separaron los isómeros individuales 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 9A) y 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 9B) mediante HPLC preparativa. Las separaciones se llevaron a cabo en un instrumento Agilent Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 205 nm y usando el detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 x 10 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (93:7 v/v).

Ejemplo 9A (21,6 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 12,1-12,9 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,4 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,0-1,7 (a, 1H) 1,7-1,4 (m, 6H), 1,4-1,2 (m, 10H), 0,9 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 390,2 (M+1).

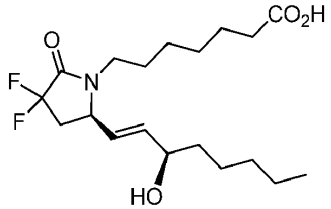
Ejemplo 9B (46,5 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 10,6-11,5 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,6-6,4 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,1-2,9 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,0-1,7 (a, 1H) 1,7-1,4 (m, 6H), 1,4-1,2 (m, 10H), 0,9 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 390,2 (M+1).

Etapa D1: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 9C)



14,5 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,5-6,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,4-2,0 (m, 4H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,5-1,0 (m, 10H), 0,9 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 376,2 (M+1), 398,1 (M+Na).

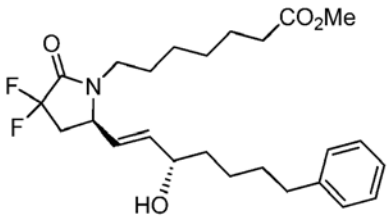
Etapa D2: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 9D)



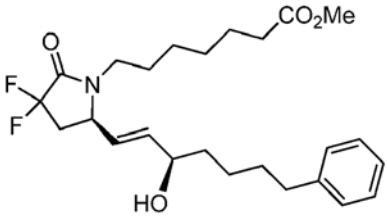
14,0 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 6,9-6,8 (m, 1H), 6,5-6,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,4-2,0 (m, 4H), 1,7-1,5 (m, 6H), 1,5-1,0 (m, 10H), 0,9 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 376,2 (M+1), 398,1 (M+Na).

Ejemplos 10A - 10D

Etapas A, B, y C: Preparación de 7-((R)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 10A) y 7-((R)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 10B)



Ejemplo 10A



Ejemplo 10B

Se preparó 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo mediante el método descrito en los Ejemplos 1, Etapas A y B, excepto en que se usó (2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15ma) en lugar de (±)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ab(i)/15ac(i)) en la Etapa A.

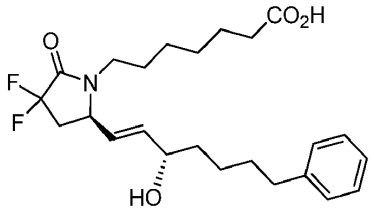
Etapa C: A partir de la mezcla diastereomérica de 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo se separaron los isómeros individuales 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 10A) y 7-((R)-3,3-difluoro-5-((R,E)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo (Ejemplo 10B) mediante HPLC preparativa. Las separaciones se llevaron a cabo en un instrumento Agilent Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 205 nm y usando el detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5μ 250 x 10 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (93:7 v/v).

Ejemplo 10A (14,4 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 15,8-17,0 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,6 (t, 3H), 2,3 (t, 3H), 1,9-1,7 (a, 1H), 1,7-1,5 (m, 8H) 1,4-1,2 (m, 6H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^+$) *m/z* 452,2 (M+1) 474,2 (M+Na).

Ejemplo 10B (42,2 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 13,7-15,1 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,6 (t, 3H), 2,3 (t, 3H), 1,9-1,7 (a, 1H), 1,7-1,5 (m, 8H) 1,4-1,2 (m, 6H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^+$) *m/z* 452,2 (M+1) 474,2 (M+Na).

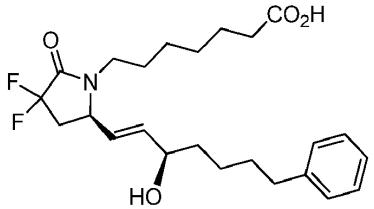
Etapa D1: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-

il)heptanoico (Ejemplo 10C)



16,5 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,6 (t, 3H), 2,2 (t, 3H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 8H), 1,5-1,1 (m, 6H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ - 103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^-$) *m/z* 436,2 (M-1).

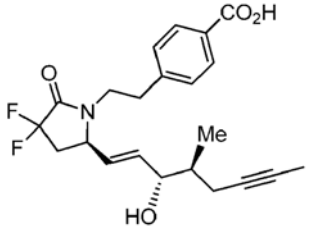
Etapa D2: Preparación de ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico (Ejemplo 10D)



30,3 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,6 (t, 3H), 2,2 (t, 3H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,7-1,5 (m, 8H), 1,5-1,1 (m, 6H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ - 103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^-$) *m/z* 436,2 (M-1).

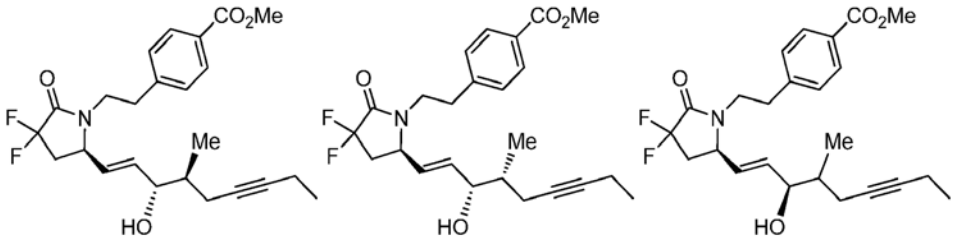
Ejemplo 11

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



Ejemplos 12A – 12F

Etapas A, B, y C: Preparación de 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 12A), 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 12B), y 4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 12C)



Ejemplo 12A Ejemplo 12B Ejemplo 12C

Se preparó 4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 1, Etapas A y B, excepto en que se usó (R)-4-(2-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (13b) en lugar de (R)-7-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il) heptanoato de metilo (13a) y se usó (±)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15bb(i)/15bc(i)) en lugar de

(±)-(3-metil-2-oxohept-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15ab(i)/15ac(i)) en la Etapa A.

Etapa C: A partir de la mezcla estereoisomérica que comprendía la mezcla de cuatro diastereómeros de 4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo se separaron los isómeros individuales 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 12A) y 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 12B), y la mezcla diastereomérica (en el C16) de 4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 12C) mediante HPLC preparativa.

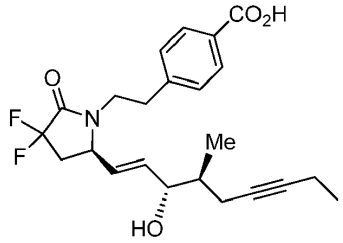
Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (98:2 v/v).

Ejemplo 12A (6,0 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 78,9-83,9 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,3-7,2 (m, 2H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 6H), 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 456,1 (M+Na).

Ejemplo 12B (7,0 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 72,7-77,6 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,3-7,2 (m, 2H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 6H), 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 456,1 (M+Na).

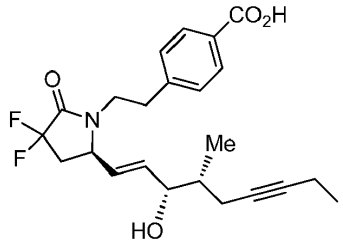
Ejemplo 12C (20,0 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 59,6-68,8 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,3-7,2 (m, 2H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,3-4,2 (m, 0,5H), 4,2-4,1 (m, 0,5H), 3,9 (s, 3H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,7-2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 6H), 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 456,1 (M+Na).

Etapa D1: Preparación de ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 12D)



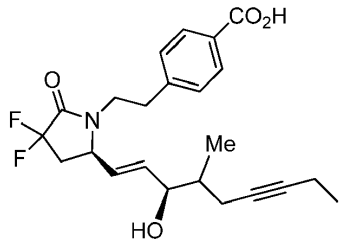
5,0 mg en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,30 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,4-7,3 (m, 2H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,3-2,2 (m, 2H), 2,2-2,1 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,8-1,7 (m, 1H) 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 442,1 (M+Na), (ESI^-) *m/z* 418,2.

Etapa D2: Preparación de ácido 4-(2-((R)-3,3-difluoro-5-((3S,4R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 12E)



4,8 mg en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,30 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,4-7,3 (m, 2H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,0 (m, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,3-2,2 (m, 2H), 2,2-2,1 (m, 2H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,8-1,7 (m, 1H) 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); MS (ESI^+) *m/z* 442,1 (M+Na), (ESI^-) *m/z* 418,2.

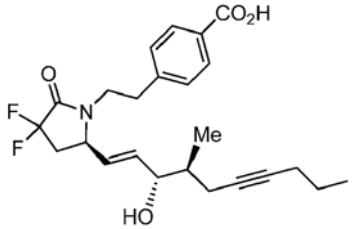
Etapa D3: Preparación de ácido 4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 12F)



14,6 mg en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,30 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (2H, d), 7,4-7,3 (2H, m), 5,9-5,8 (1H, m), 5,5-5,4 (1H, m), 4,2-4,0 (2H, m), 3,9-3,8 (1H, m), 3,4-3,3 (1H, m), 3,1-3,0 (1H, m), 3,0-2,9 (1H, m), 2,8-2,7 (1H, m), 2,3-2,2 (2H, m), 2,2-2,1 (2H, m), 2,1-2,0 (1H, m), 1,8-1,7 (1H, m) 1,2-1,1 (3H, t), 1,0-0,9 (3H, d); MS (ESI$^+$) *m/z* 442,1 (M+Na), (ESI$^-$) *m/z* 418,2.

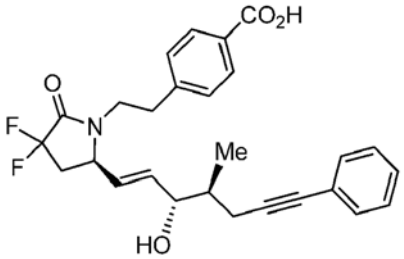
Ejemplo 13D

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



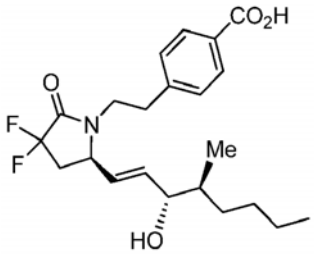
Ejemplo 14D

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



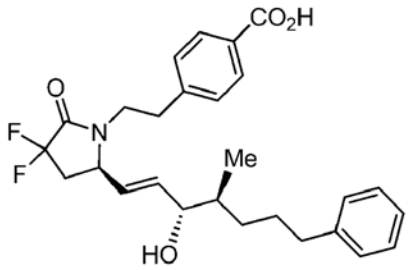
Ejemplo 15D

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



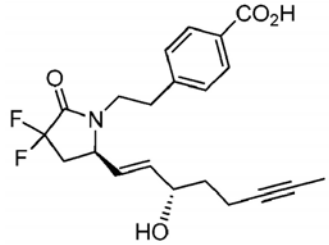
Ejemplo 16D

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



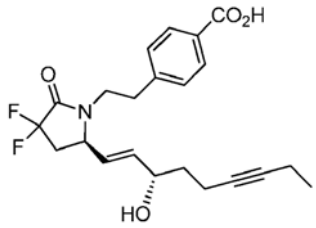
Ejemplo 17C

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



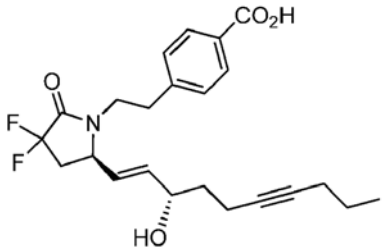
Ejemplo 18C

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



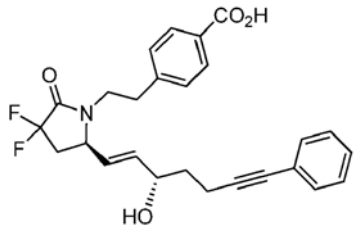
Ejemplo 19C

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxidec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



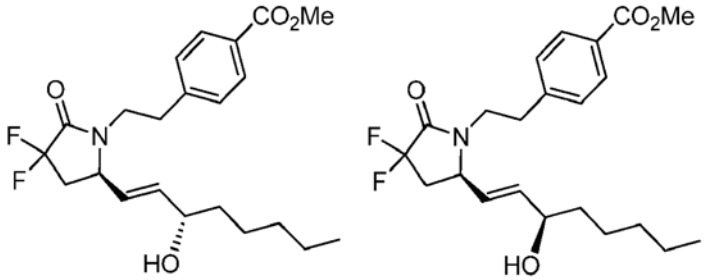
Ejemplo 20C

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



Ejemplos 21A – 21D

Etapas A, B, y C: Preparación de 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 21A) y 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 21B)



Ejemplo 21A Ejemplo 21B

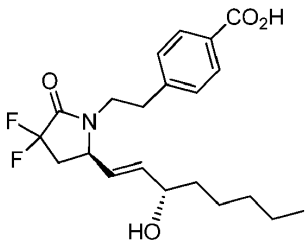
Se preparó 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 9, Etapas A y B, excepto en que se usó (R)-4-(2-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (13b) en lugar de (R)-7-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il) heptanoato de metilo (13a) en la Etapa A.

Etapa C: A partir de la mezcla diastereomérica de 4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo se separaron los isómeros individuales 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 21A) y 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (Ejemplo 21B) mediante HPLC preparativa. Las separaciones se llevaron a cabo en un instrumento Agilent Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 205 nm y usando el detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 x 10 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (94:6 v/v).

Ejemplo 21A (12 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 15,9-16,3 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,3-7,2 (m, 2H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,4-5,3 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H),3,9 (s, 3H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,6 (a, 1H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 6H), 0,95-0,85 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 432,2 (M+Na).

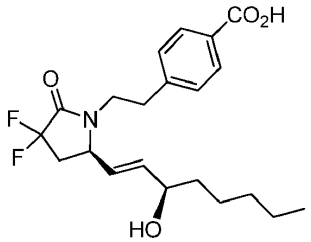
Ejemplo 21B (24,0 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 14,2-14,6 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,3-7,2 (m, 2H), 5,7-5,6 (m, 1H), 5,4-5,3 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,3-3,2 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,2-2,1 (m, 1H), 1,6 (a, 1H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,4-1,3 (m, 6H), 0,95-0,85 (m, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 432,2 (M+Na).

Etapa D1: Preparación de ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 21C)



8,0 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H) 5,9-5,8 (m, 1H), 5,4-5,3 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 2H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,3-2,2 (m, 1H), 1,6-1,2 (m, 9H), 1,0-0,9 (m, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 394 (M-1).

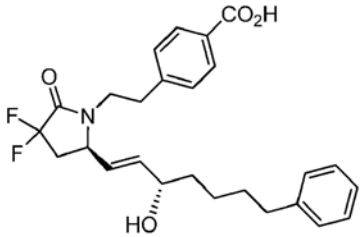
Etapa D2: Preparación de ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico (Ejemplo 21D)



16,6 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H) 5,9-5,8 (m, 1H), 5,4-5,3 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 2H), 3,8-3,7 (m, 1H), 3,4-3,3 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 2H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,3-2,2 (m, 1H), 1,6-1,2 (m, 9H), 1,0-0,9 (m, 3H); MS (ESI$^-$) *m/z* 394 (M-1).

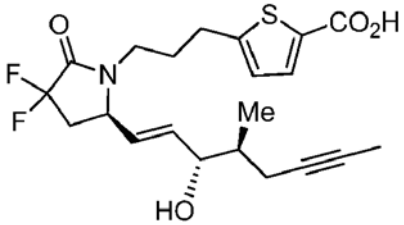
Ejemplo 22C

Ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico



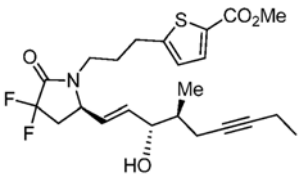
Ejemplo 23D

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico

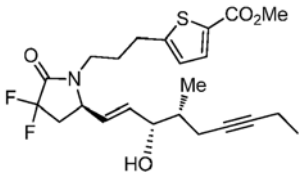


Ejemplos 24A – 24F

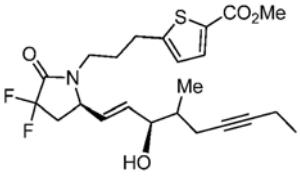
Etapa A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 24A), 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 24B), y 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 24C)



Ejemplo 24A



Ejemplo 24B



Ejemplo 24C

Se preparó 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en los Ejemplos 12, Etapas A y B, excepto en que se usó (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (13f) en lugar de (R)-4-(2-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo (13b) en la Etapa A.

Etapa C: A partir de la mezcla estereoisomérica que comprendía la mezcla de cuatro diastereómeros de 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo se separaron los isómeros individuales 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 24A) y 5-(3-((R)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 24B), y la mezcla diastereomérica (en el C16) de 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 24C) mediante HPLC preparativa.

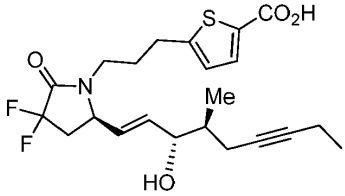
Instrumento Agilent Semi-Prep; detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 mm x 10 mm; fase móvil de heptano-etanol (98:2 v/v).

Ejemplo 24A (4,0 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 78,9-83,9 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,7-2,6 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 6H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 1H), 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ - 103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 471,1 (M+Na).

Ejemplo 24B (5,0 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 72,7-77,6 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,4-4,2 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,7-2,6 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 6H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 1H), 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 471,1 (M+Na).

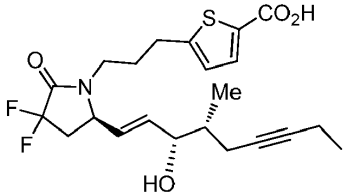
Ejemplo 24C (16,4 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 59,6-68,8 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,6-5,5 (m, 1H), 4,4-4,2 (m, 0,5H), 4,2-4,1 (m, 1,5H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,7-2,6 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 6H), 2,0-1,9 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 1H), 1,2-1,1 (t, 3H), 1,0-0,9 (d, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$) δ -103,5 (d, 1F), -105,5 (d, 1F); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 471,1 (M+Na).

Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 24D)



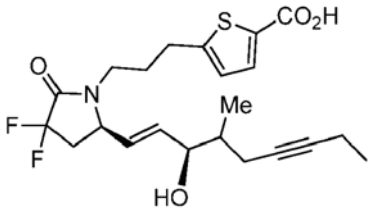
2,9 mg en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 95:5:1 v/v); MS (ESI$^+$) *m*/*z* 457,1 (M+Na).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((R)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 24E)



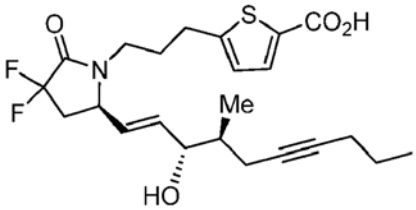
Etapa D3: Preparación de ácido 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-

il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 24F)



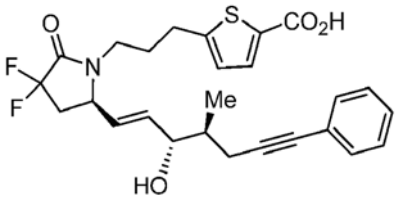
Ejemplo 25D

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico



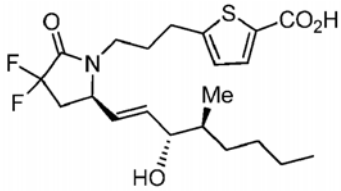
Ejemplo 26D

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico



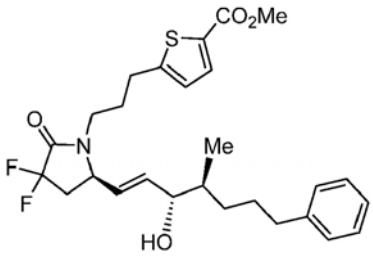
Ejemplo 27D

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico

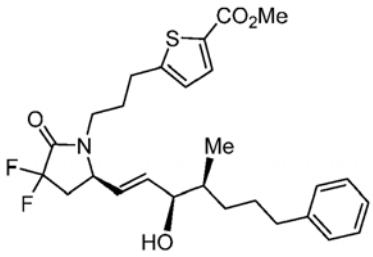


Ejemplos 28A – 28H

Etapas A y B: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (28A) y 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 28B)



Ejemplo 28A



Ejemplo 28B

Se preparó 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-4-metil-3-oxo-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en los Ejemplos 24, Etapas A y B, excepto en que se usó (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en lugar de (±)-(3-metil-2-oxooct-5-in-1-il)fosfonato de dimetilo (15bb(i)/15bc(i)) en la Etapa A.

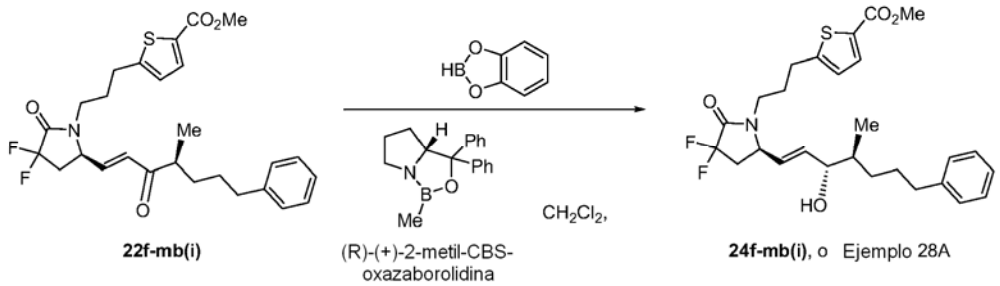
Etapa C: A partir de la mezcla estereoisomérica que comprendía la mezcla de dos diastereómeros de 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo se separaron los isómeros individuales 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (28A) y 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 28B) mediante HPLC preparativa.

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

Ejemplo 28A (3,6 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 12,9-13,6 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,6 (d, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,8 (d, 1H), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,7-2,5 (m, 3H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,8-1,5 (m, 5H), 1,5-1,4 (m, 1H), 1,3-1,2 (m, 1H), 1,2-1,1 (t, 1H), 0,85 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 528,2 (M+Na).

Ejemplo 28B (19,6 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 12,0-12,9 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,6 (d,1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,8 (d, 1H), 5,8-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,1-3,0 (m, 1H), 2,9-2,8 (t, 2H), 2,7-2,5 (m, 3H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,8-1,5 (m, 5H), 1,5-1,4 (m, 1H), 1,3-1,2 (m, 1H), 1,2-1,1 (t, 1H), 0,85 (d, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 528,2 (M+Na).

Preparaciones alternativas del Ejemplo 28A a partir de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-4-metil-3-oxo-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Enona intermedia 22f-mb(i)).



La enona 22f-mb(i) se preparó por reacción del aldehído 13f con el β-cetoéster de fosfonato 15mb(i) usando un procedimiento de Horner-Wadsworth-Emmons similar al protocolo descrito en la Etapa A para la preparación del Ejemplo 1A anterior.

Preparación alternativa 1: a una solución en agitación que consistía en 22f-mb(i) (50 mg, 0,10 mmol) y (R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,12 ml, 0,12 mmol, 1 M en tolueno) en diclorometano (1 ml) se añadió una solución que consistía en catecolborano (0,1 ml, 0,1 mmol, 1 M en THF) en diclorometano (5 ml) durante 15 minutos. La reacción se agitó durante dos horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro sódico al 50 % y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para proporcionar un residuo que comprendía una mezcla diastereomérica de dos Ejemplos 28A y 28B, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con metanol-diclorometano (1:250 v/v) proporcionó una mezcla diastereomérica purificada que comprendía el Ejemplo 28A y el Ejemplo 28B (23 mg) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,50 (disolvente del sistema: diclorometano:metanol 97:3 v/v).

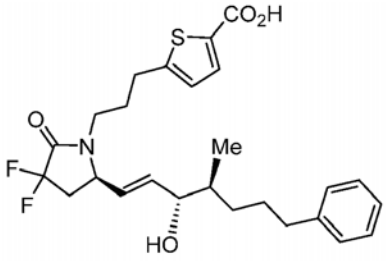
Preparación alternativa 2: una mezcla diastereomérica que comprendía el Ejemplo 28A y el Ejemplo 28B, se preparó mediante el método que se ha descrito anteriormente en la Preparación alternativa 1, excepto en que se usaron 4 equivalentes molares de catecolborano (0,4 ml, 0,4 mmol, 1 M en THF) en lugar de 1 equivalente molar para proporcionar una segunda mezcla diastereomérica purificada que comprendía el Ejemplo 28A y el Ejemplo 28B (70 mg) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,50 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol 3:97 v/v).

Preparación alternativa 3: una mezcla diastereomérica que comprendía el Ejemplo 28A y el Ejemplo 28B, se preparó mediante el método que se ha descrito anteriormente en la Preparación alternativa 1, excepto a una escala mayor. La mezcla de reacción que comprendía 22f-mb(i) (553 mg, 1,1 mmol), (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (1,32 ml, 1,32 mmol, 1 M en tolueno) y catecolborano (1,1 ml, 1,1 mmol, 1 M en THF) proporcionó una tercera mezcla diastereomérica purificada que comprendía el Ejemplo 28A y el Ejemplo 28B (226 mg) en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,50 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol 3:97 v/v).

Aislamiento del diastereómero individual del Ejemplo 28A por separación de una mezcla conjunta que comprendía las tres mezclas diastereoméricas purificadas generadas a partir de las tres preparaciones alternativas anteriores del Ejemplo 28A: la mezcla conjunta se inyectó en un instrumento de HPLC preparativa Agilent 1100; fase estacionaria columna Luna 5m Silica 250 x 21,2 mm; fase móvil heptano-etanol 96:4; la elución del Ejemplo 28A se recogió con un tiempo de retención 26-29 minutos y se concentró para proporcionar el diastereómero individual del Ejemplo 28A (110 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco; TLC f_R 0,50 (disolvente del sistema: diclorometano:metanol 97:3 v/v); HPLC analítica, tiempo de retención 16,3 min, Agilent 1100 detector ultravioleta a 210 mm, fase estacionaria, Phenomenex Luna Silica, 5µ, 4,6 x 250 mm, fase móvil, heptano-etanol 95:5, caudal 1 ml/min; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 7,3-7,2 (m, 2H), 7,2-7,1 (m, 3H), 6,8 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,4 (dd, 1H), 4,1-4,0 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,6-3,5 (m, 1H), 3,0-2,9 (m, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,6-2,5 (m, 3H), 2,2-2,1 (m, 1H), 2,1-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 2H), 1,7-1,4 (m, 4H), 1,2-1,1 (m, 1H), 0,84 (d, 3H); RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 376 Hz) δ -103,6 (ddd, *J* = 270, 15, 3 Hz, 1F), -105,6 (ddd, *J* = 271, 17, 15 Hz, 1F).

Preparación alternativa 4: a una solución que consistía en 22f-mb(i) (10 mg, 0,02 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,040 ml, 0,040 mmol, 1 M en tolueno) en diclorometano (1 ml) se añadió catecolborano (0,060 ml, 0,060 mmol, 1 M en THF) en diclorometano (1 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas y se inactivó posteriormente con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto, en forma de un aceite transparente, se analizó por HPLC (columna Phenomenex Luna 5µ Silica (2) 4,6 x 250 mm a 30 ºC; fase móvil hexanos-isopropanol-ácido acético 95:5:0,1): proporción diastereomérica Ejemplo 28A-Ejemplo 28B = 64:36 en área; TLC f_R 0,50 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol 3:97 v/v).

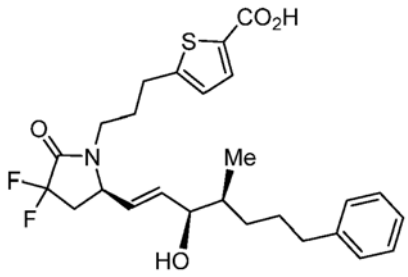
Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((R)-3,3-difluoro-5-((3S,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 28C).



Ejemplo 28C

TLC f_R 0,55 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI$^-$) *m/z* 490,2 (M-1).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((R)-3,3-difluoro-5-((3R,4S,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 28D).

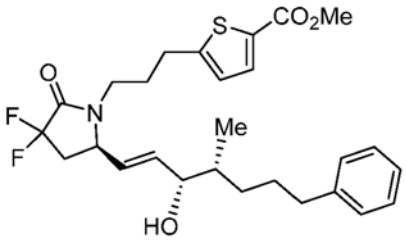


Ejemplo 28D

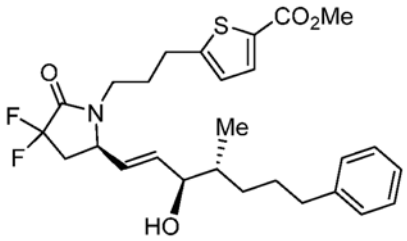
TLC f_R 0,55 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 96:4:1 v/v); MS (ESI^-) *m/z* 490,2 (M-1).

Ejemplos 28E y 28F

Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 28E) y 5-(3-((R)-3,3-difluoro-5-((3R,4R,E)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 28F)



Ejemplo 28E



Ejemplo 28F

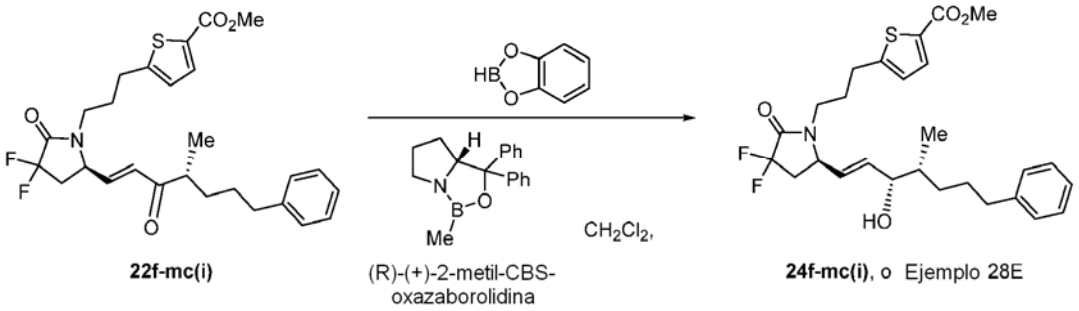
Se preparó 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 28, Etapas A y B, excepto en que se usó (R)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mc(i)) en lugar de (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en la Etapa A.

Etapa C: Los diastereómeros puros del Ejemplo 28E y Ejemplo 28F se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa; Gilson Prep HPLC, Luna Silica 5µ 21,2 x 250 mm, detector ultravioleta a 210 mm, fase móvil heptano-etanol-ácido acético 96:4:0,1, 21,2 ml/min.

Ejemplo 28E: 175 mg en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,31 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); HPLC tiempo de retención 39 min; MS (ESI^+) *m/z* 528 $(M+Na)^+$; RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,62 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,91 (d, *J* = 3,92 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 6,23, 15,38 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,25 (dd, *J* = 4,58, 7,87 Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55-3,47 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,85 (dt, J = 3,48, 7,42 Hz, 3H), 2,71-2,51 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,71-1,44 (m, 4H), 1,11 (s, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), - 107,3 (ddd, 1F); $[\alpha]^T{}_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}{}_D$ = -0,004/(0,01568 g/1,5 ml)(0,5) = - 0,765° (c = 1,045, $CHCl_3$).

Ejemplo 28F: 580 mg en forma de un aceite transparente; TLC f_R 0,31 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); HPLC tiempo de retención 35 min; MS (ESI^+) *m/z* 528 $(M+Na)^+$; RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,63-7,61 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,92 (d, *J* = 3,91 Hz, 1H,), 5,85 (dd, *J* = 5,68, 15,20 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,96 (dt, J = 1,46, 5,49 Hz, 1H), 3,82-3,80 (m, 3H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,11 (dd, *J* = 6,04, 7,87 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 7,51 Hz, 2H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,51 Hz, 2H), 2,28-2,15 (m, 1H), 1,99-1,86 (m, 2H), 1,75-1,52 (m, 3H), 1,47 (td, *J* = 5,17, 13,46 Hz, 1H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,5 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F).

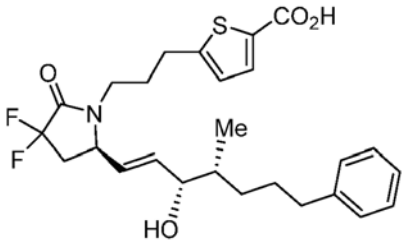
Preparación alternativa del Ejemplo 28E a partir de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-4-metil-3-oxo-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Enona intermedia 22f-mc(i)).



A una solución que consistía en 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-4-metil-3-oxo-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (10 mg, 0,02 mmol) y (*R*)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (0,040 ml, 0,040 mmol, 1 M en tolueno) en diclorometano (1 ml) se añadió catecolborano (0,060 ml, 0,060 mmol, 1 M en THF) en diclorometano (1 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas y se inactivó posteriormente con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto, en forma de un aceite transparente, se analizó por HPLC (columna Phenomenex Luna 5µ Silica (2) 4,6 x 250 mm a 30 ºC; fase móvil hexanos-isopropanol-ácido acético 95:5:0,1): proporción diastereomérica Ejemplo 28E-Ejemplo 28F = 99:1 en área; TLC f_R 0,50 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol 3:97 v/v).

La enona 22f-mc(i) se preparó por reacción del aldehído 13f con el β-cetoéster de fosfonato 15mc(i) usando un procedimiento de Horner-Wadsworth-Emmons similar al protocolo descrito en la Etapa A para la preparación del Ejemplo 1A anterior.

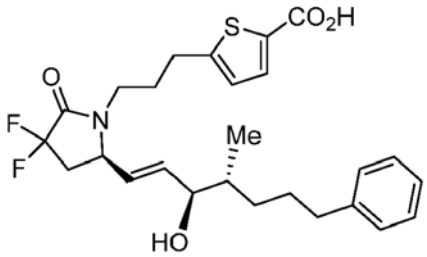
Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 28G)



Ejemplo 28G

60 mg (44 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,45 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 60:40:1 v/v/v); MS (ESI$^-$) *m*/*z* 490 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,58 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,89 (d, *J* = 4,02 Hz, 1H), 5,81 (dd, *J* = 6,23, 15,38 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 5,49 Hz, 1H), 3,62-3,42 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,89-2,68 (m, 4H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,32-2,14 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 2H), 1,71-1,44 (m, 4H), 1,19-1,05 (m, 1H), 0,92-0,83 (m, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,3 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F); $[\alpha]^T_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}_D$ = - 0,011/(0,0163 g/1,5 ml)(0,5) = -2,03° (c = 1,09, $CHCl_3$).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 28H)



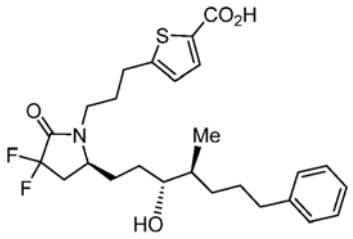
Ejemplo 28H

510 mg (94 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco; TLC f_R 0,47 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v); Pf 133-134 ºC; MS (ESI$^-$) *m*/*z* 490 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,58 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,26-7,10 (m, 5H), 6,90 (d, *J* = 3,86 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 5,49, 15,38 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J*

= 9,15, 15,38 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,97 (dt, *J* = 1,46, 5,49, Hz, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,88-2,67 (m, 4H), 2,59 (t, *J* = 7,51 Hz, 2H), 2,21 (dtd, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 3H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,17-1,07 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,5 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F); $[\alpha]^{T}_{\lambda}$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_{D}$ = -0,140/(0,0194 g/2,5 ml)(0,5) = -36,08° (c = 0,776, $CHCl_3$).

Ejemplo 28C-H_2

Preparación de ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 28C-H_2)

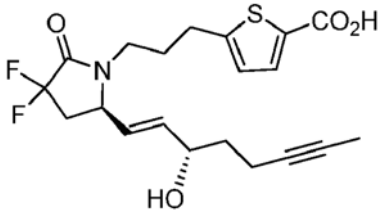


Ejemplo 28C-H_2

A una solución que consistía en ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (15,2 mg, 0,031 mmol) en etanol (12 ml) y cubierta por una atmósfera de nitrógeno se añadió paladio (12 mg, al 10 % sobre carbono activado). La atmósfera de nitrógeno se reemplazó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 5 horas a temperatura ambiente. El hidrógeno se reemplazó con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de una pequeña capa de Celite que se lavó con etanol. El filtrado combinado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano-ácido acético (45:55:0,4 v/v/v) para dar 9,5 mg (62 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro; TLC f_R 0,29 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 45:55:1 v/v/v); MS (ESI$^-$) *m*/*z* 492,2 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,47 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 7,18-7,01 (m, 5H), 6,80 (d, *J* = 3,30 Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,79 (t, *J* = 7,32 Hz, 2H), 2,61-2,45 (m, 3H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 2H), 1,53-1,39 (m, 4H), 1,34-1,14 (m, 5H), 1,10-1,00 (m, 1H), 0,81-0,76 (m, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ - 103,2 (ddd, 1F), -105,9 (ddd, 1F).

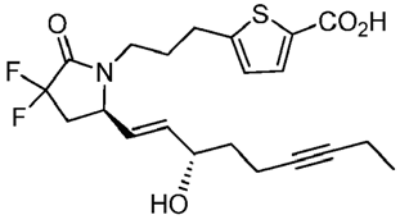
Ejemplo 29C

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico



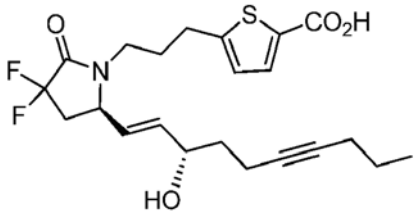
Ejemplo 30C

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico



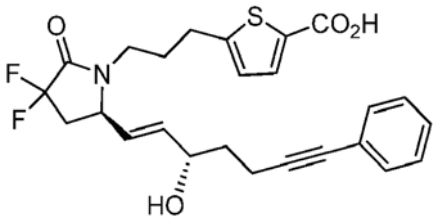
Ejemplo 31C

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxidec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico



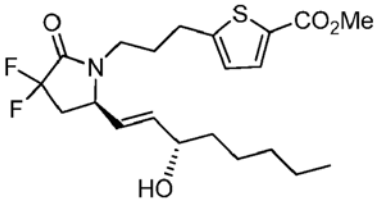
Ejemplo 32C

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico

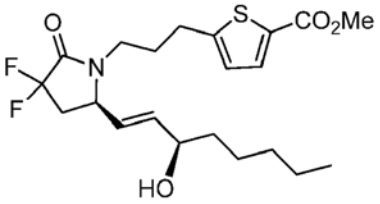


Ejemplos 33A – 33D

Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 33A) y 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 33B)



Ejemplo 33A



Ejemplo 33B

Se preparó 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 9, Etapas A y B, excepto en que se usó (R)-5-(3-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (13f) en lugar de (R)-7-(3,3-difluoro-5-formil-2-oxopirrolidin-1-il) heptanoato de metilo (13a).

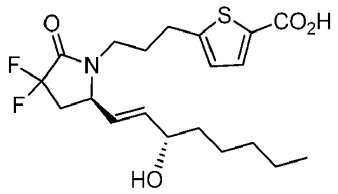
Etapa C: A partir de la mezcla diastereomérica de 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo se separaron los isómeros individuales 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 33A) y 5-(3-((R)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 33B) mediante HPLC preparativa. Las separaciones se llevaron a cabo en un instrumento Agilent Semi-Prep equipado con un detector ultravioleta a 205 nm y usando el detector ultravioleta a 205 nm; columna Luna Silica 5µ 250 x 10 mm eluyendo con una fase móvil de heptanos-etanol (94:6 v/v).

Ejemplo 33A (10,2 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 15,9-16,3 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,8-1,7 (a, 1H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 6H), 0,9 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452,0 (M+Na).

Ejemplo 33B (24,0 mg); aceite transparente; HPLC preparativa tiempo de retención 14,2-14,6 minutos; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,6 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,9-5,7 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,7-3,6 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 1H), 2,8 (t, 2H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,8-1,7 (a, 1H), 1,6-1,5 (m, 2H), 1,4-1,2 (m, 6H), 0,9 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 452,0 (M+Na).

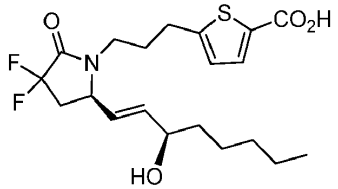
Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-

il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 33C)



10,0 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 1H), 2,9 (t, 2H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,8-1,0 (m, 9H), 0,8 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 438,0 (M+Na) (ESI$^-$) *m/z* 414,2 (M-1).

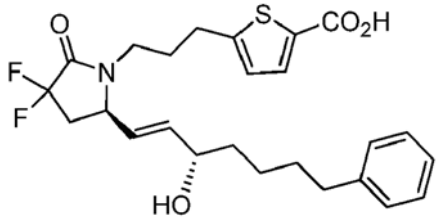
Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 33D)



10,0 mg de un aceite transparente; TLC f_R 0,40 (disolvente del sistema: diclorometano-metanol-ácido acético 90:10:1 v/v); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ 7,7 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 5,9-5,8 (m, 1H), 5,5-5,4 (m, 1H), 4,2-4,1 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,7-3,5 (m, 1H), 3,2-3,0 (m, 1H), 2,9 (t, 2H), 2,8-2,6 (m, 1H), 2,3-2,1 (m, 1H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,8-1,0 (m, 9H), 0,8 (t, 3H); MS (ESI$^+$) *m/z* 438,0 (M+Na) (ESI$^-$) *m/z* 414,2 (M-1).

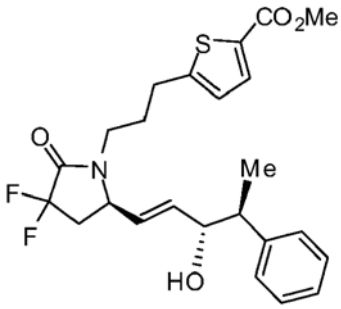
Ejemplo 34C

Ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico

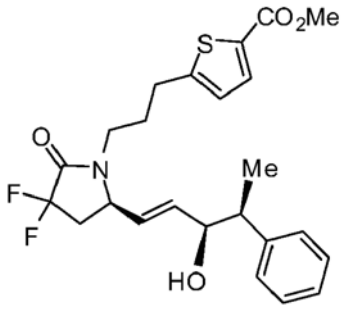


Ejemplos 35A – 35D

Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 35A) y de metilo 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato (Ejemplo 35B)



Ejemplo 35A



Ejemplo 35B

Se preparó 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-

carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 28, Etapas A y B, excepto en que se usó (*S*)-(2-oxo-3-fenilbutil)fosfonato de dimetilo (15jb) en lugar de (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en la Etapa A.

Se preparó 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 28, Etapas A y B, excepto en que se usó (*S*)-(2-oxo-3-fenilbutil)fosfonato de dimetilo (15jb) en lugar de (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en la Etapa A.

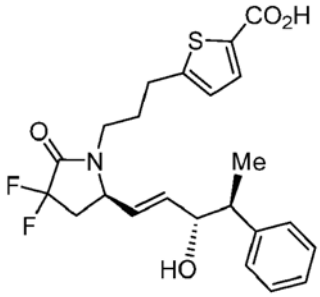
Los diastereómeros puros del Ejemplo 35A y el Ejemplo 35B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Agilent Semi Prep, Chiralpak IA 250 x 10 mm, detector ultravioleta a 210 nm; fase móvil heptano-etanol 90:10, caudal 21,2 ml/min,

Ejemplo 35A (pico 2): 4 mg; aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 21 min; TLC f_R 0,23 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v).

Ejemplo 35B (pico 1): 9 mg; aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 16 min; TLC f_R 0,23 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v).

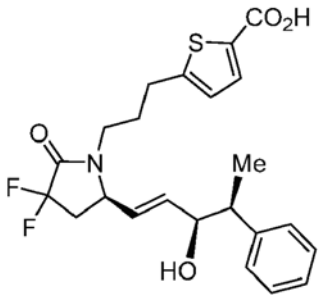
Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 35C)



Ejemplo 35C

1,8 mg (46 %); aceite incoloro; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 55:45:1 v/v); MS (ESI$^-$) *m*/*z* 448,2 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,48 (s, 1H), 7,27-7,16 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 5,49, 15,38 Hz, 1H), 5,36 (dd, J = 9,15, 15,75 Hz, 1H), 3,26-3,11 (m, 1H), 2,81-2,58 (m, 5H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,73-1,48 (m, 4H), 0,95-0,85 (m, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,3 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 35D)



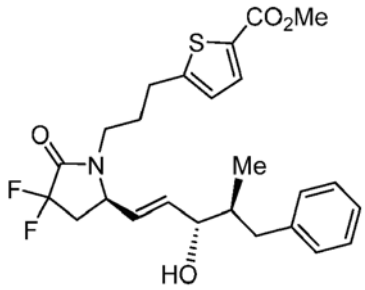
Ejemplo 35D

8,7 mg (100 %, producto no puro); aceite incoloro; TLC f_R 0,35 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 55:45:1 v/v); MS (ESI$^-$) *m*/*z* 448,2 (M-H)$^-$.

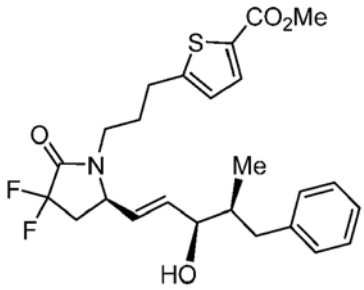
Ejemplos 36A - 36D

Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 36A) y 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-

metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 36B)



Ejemplo 36A



Ejemplo 36B

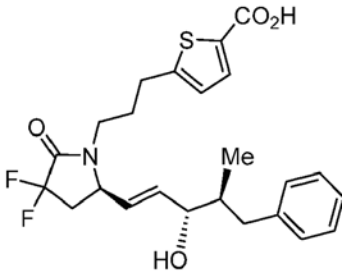
Se preparó 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 28, Etapas A y B, excepto en que se usó (*S*)-(3-metil-2-oxo-4-fenilbutil)fosfonato de dimetilo (15kb(i)) en lugar de (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en la Etapa A.

Etapa C: Los diastereómeros puros del Ejemplo 36A y el Ejemplo 36B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa; instrumento Gilson Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna Silica 5µ 21,2 x 250 mm; fase móvil de heptano-etanol (96:4 v/v), 21,2 ml/min.

Ejemplo 36A (39 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 36 min; TLC f_R 0,18 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 500 (M+Na)$^+$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,59 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 3,90 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 6,41, 15,20 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,30 (tt, *J* = 4,17, 8,28 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,13 (td, *J* = 6,50, 13,37 Hz, 1H), 2,94-2,71 (m, 5H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,05-1,82 (m, 3H), 0,76 (d, J = 6,96 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F).

Ejemplo 36B (120 mg); aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 34 min; f_R 0,23 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 500 (M+Na)$^+$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,60 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 3,50 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 4,94, 15,20 Hz, 1H), 5,54-5,46 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,91-2,70 (m, 5H), 2,36-2,21 (m, 2H), 2,05-1,81 (m, 3H), 0,79 (d, J = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,5 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F).

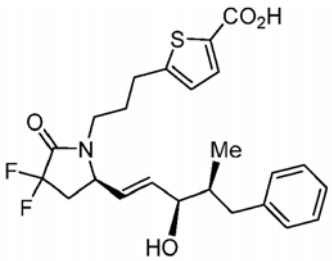
Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 36C)



Ejemplo 36C

30 mg (97 %), aceite incoloro; TLC f_R 0,23 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v; MS (ESI$^-$) *m/z* 462,1 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,56 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 4,12, 8,33 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 6,23, 15,38 Hz, 1H), 5,49 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,30 (tt, *J* = 4,12, 8,33 Hz, 1H), 3,95 (dt, *J* = 1,10, 6,04 Hz, 1H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,19-3,09 (m, 1H), 2,94-2,61 (m, 5H), 2,36-2,23 (m, 2H), 2,06-1,82 (m, 3H), 0,77 (d, J = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ - 104,3 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F); $[\alpha]^T_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}_D$ = 0,025/(0,01501 g/2 ml)(0,5) = +6,66 (c = 0,75, $CHCl_3$).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 36D)

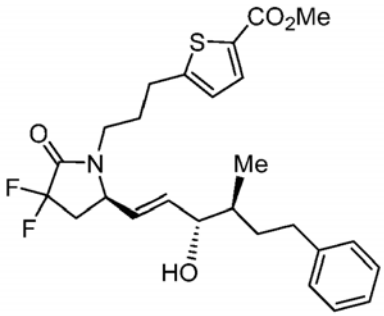


Ejemplo 36D

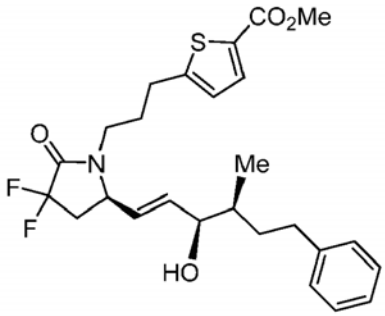
68 mg, aceite incoloro; TLC f_R 0,256 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v; MS (ESI^-) *m/z* 462,1 $(M-H)^-$; RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,57 (d, *J* = 3,66 1H, Hz), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 3,91 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 4,94, 15,20 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 1H), 2,91-2,69 (m, 5H), 2,37-2,15 (m, 2H), 2,05-1,81 (m, 3H), 0,80 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F); $[\alpha]^T_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,142/(0,01838 g/1,5 ml)(0,5) = -23,17 (c = 1,22, $CHCl_3$).

Ejemplos 37A - 37D

Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 37A) y 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 37B)



Ejemplo 37A



Ejemplo 37B

Se preparó 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 28, Etapas A y B, excepto en que se usó (*S*)-(3-metil-2-oxo-5-fenilpentil)fosfonato de dimetilo (15lb(i)) se usó en lugar de (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en la Etapa A.

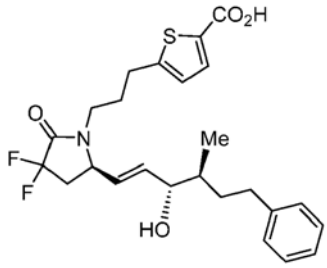
Etapa C: Los diastereómeros puros del Ejemplo 37A y el Ejemplo 37B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa; instrumento Gilson Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna Silica 5µ 21,2 x 250 mm; fase móvil de heptano-etanol (96:4 v/v), 21,2 ml/min.

Ejemplo 37A (35 mg): en forma de un aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 19 min; TLC f_R 0,18 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI^+) *m/z* 514,2 $(M+Na)^+$; RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,61 (d, *J* = 3,83 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 3H), 6,89 (d, *J* = 3,83 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 6,59, 15,38 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,27 (tt, *J* = 4,21, 8,24 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,23 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58-3,41 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,90-2,67 (m, 5H), 2,52 (ddd, *J* = 6,59, 9,98, 13,82 Hz, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,40-1,23 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), -107,1 (ddd, 1F).

Ejemplo 37B (164 mg): aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 16 min; TLC f_R 0,22 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI^+) *m/z* 514,2 $(M+Na)^+$; RMN ^1H (CD_3OD) δ 7,61 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,88 (d, *J* = 3,97 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 4,94, 15,20 Hz, 1H), 5,47 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,83-3,82 (m, 3H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,12 (dddd, *J* = 1,46, 5,77, 7,87, 13,82 Hz, 1H), 2,87-2,65 (m, 5H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,25 (dtd, 1H), 2,00-1,75 (m, 3H), 1,59 (dtt, 1H), 1,43-1,32 (m, 1H), 0,95-0,90 (m, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,6 (ddd, 1F), -107,1 (ddd, 1F).

Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-

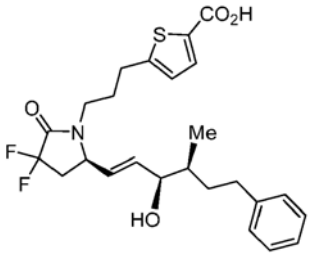
oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 37C)



Ejemplo 37C

21 mg (81 %), aceite incoloro; TLC f_R 0,24 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v); MS (ESI$^-$) *m/z* 477,56 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,57 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,86 (d, *J* = 3,88 Hz, 1H), 5,88-5,80 (m, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,15, 15,38 Hz, 1H), 4,27 (tt, *J* = 4,21, 8,42 Hz, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,90-2,67 (m, 5H), 2,53 (ddd, J = 6,59, 9,80, 13,64 Hz, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 1H), 0,92 *(d, J* = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,5 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F); $[\alpha]^T_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,049/(0,0158 g/1,5 ml)(0,5) = -9,30 (c = 1,05, $CHCl_3$).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 37D)

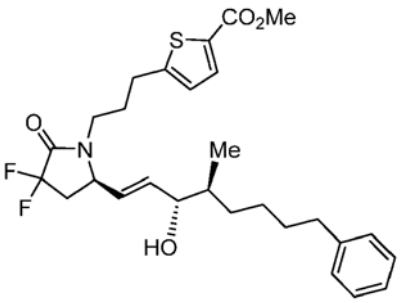


Ejemplo 37D

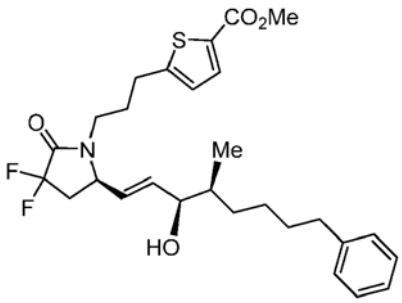
64 mg (43 %); aceite incoloro; TLC f_R 0,24 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v); MS (ESI$^-$) *m/z* 477,56 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,58 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,26-7,10 (m, 5H), 6,87 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 5,13, 15,38 Hz, 1H), 5,48 (dd, *J* = 9,34, 15,20 Hz, 1H), 4,29 (tt, *J* = 4,35, 8,28 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 4,03 Hz, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,87-2,65 (m, 5H), 2,57 (ddd, *J* = 6,41, 9,89, 13,73 Hz, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 2,02-1,75 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 0,97-0,88 (m, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), -107,1 (ddd, 1F); $[\alpha]^T_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,170/(0,01556 g/1,5 ml)(0,5) = -32,755 (c = 1,04, $CHCl_3$).

Ejemplos 38A - 38D

Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 38A) y 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 38B)



Ejemplo 38A



Ejemplo 38B

Se preparó 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 28, Etapas A y B, excepto en que se usó (*S*)-(3-metil-2-oxo-7-fenilheptil)fosfonato de dimetilo (15nb(i)) en lugar de (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en la Etapa A.

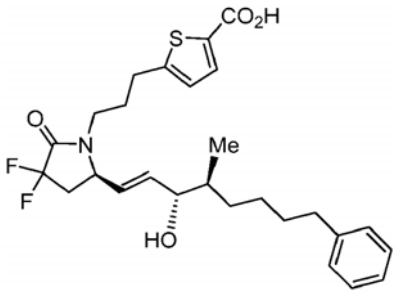
Etapa C: Los diastereómeros puros del Ejemplo 38A y el Ejemplo 38B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Agilent 1100 Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna Silica 5µ 21,2 x 250 mm; fase móvil de heptano-etanol (96:4 v/v), 21,2 ml/min.

Ejemplo 38A (61 mg); aceite transparente; HPLC tiempo de retención 29 min; f_R 0,22 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 542,2 (M+Na)$^+$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,61 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 6,59, 15,38 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 9,15, 15,38 1H, Hz), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,90 (t, *J* = 6,04 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,59-3,47 (m, 1H), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,93-2,73 (m, 3H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,62-1,36 (m, 5H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,16-1,04 (m, 1H), 0,81 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), - 107,2 (ddd, 1F).

Ejemplo 38B (222 mg); aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 34 min; f_R 0,26 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 542,2 (M+Na)$^+$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,62 (d, *J* = 4,03 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 3,94 Hz, 1H), 5,88 (dd, *J* = 5,13, 15,38 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 9,34,15,56 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 3H), 2,58 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 2,32-2,18 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 3H), 1,40-1,24 (m, 4H), 1,11-0,99 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,5 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F).

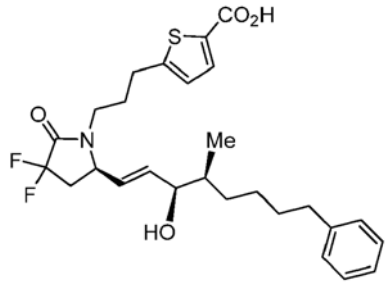
Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 38C)



Ejemplo 38C

28 mg, aceite incoloro; TLC f_R 0,21 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v; MS (ESI$^-$) *m/z* 504,1 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,58 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,27-7,09 (m, 5H), 6,89 (d, *J* = 3,99 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 6,59, 15,01 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 9,15, 15,38 Hz, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,07 Hz, 1H), 3,61-3,45 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,94-2,70 (m, 4H), 2,60 (dt, *J* = 3,84, 7,60 Hz, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,63-1,37 (m, 5H), 1,34-1,22 (m, 1H), 1,17-1,04 (m, 1H), 0,83 (d, *J* = 6,59 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -100,5 (ddd, 1F), -103,2 (ddd, 1F); $[\alpha]^T_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,032/(0,01617 g/1,5 ml)(0,5) = -5,937 (c = 1,08, $CHCl_3$).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 38D)



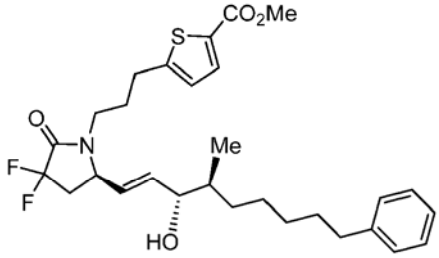
Ejemplo 38D

170 mg (88 %), aceite incoloro; TLC f_R 0,19 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1

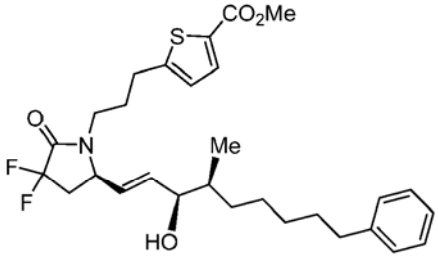
v/v/v; MS (ESI$^-$) *m/z* 504,1 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,58 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,89 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 5,13, 15,38 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 8,79, 15,38 Hz, 1H), 4,29 (tt, *J* = 4,26, 8,38 Hz, 1H), 3,99 (dt, *J* = 1,46, 4,76 Hz, 1H), 3,62-3,51 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,92-2,67 (m, 4H), 2,58 (t, *J* = 7,69 Hz, 2H), 2,25 (dtd, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,54-1,26 (m, 6H), 1,12-0,89 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F); $[\alpha]^T{}_\lambda$ = α/cl, $[\alpha]^{21,9}{}_D$ = -0,134/(0,017 g/2 ml)(0,5) = -31,53 (c = 0,85, $CHCl_3$).

Ejemplo 39A - 39D

Etapas A, B, y C: Preparación de 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 39A) y 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 39B)



Ejemplo 39A



Ejemplo 39B

Se preparó 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo mediante el método descrito en el Ejemplo 28, Etapas A y B, excepto en que se usó (*S*)-(3-metil-2-oxo-8-feniloctil)fosfonato de dimetilo (15ob(i)) en lugar de (*S*)-(3-metil-2-oxo-6-fenilhexil)fosfonato de dimetilo (15mb(i)) en la Etapa A.

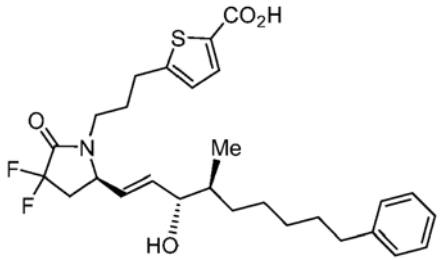
Etapa C: Los diastereómeros puros del Ejemplo 39A y el Ejemplo 39B se aislaron siguiendo una separación mediante HPLC preparativa.

Instrumento Gilson Prep; detector ultravioleta a 210 nm; columna Luna Silica 5μ 21,2 x 250 mm; fase móvil de heptano-etanol (96:4 v/v), 21,2 ml/min.

Ejemplo 39A: 46 mg; aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 22,5 min; TLC f_R 0,24 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 556,2 (M+Na)$^+$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,62 (d, *J* =3,66 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 3,86 Hz, 1H), 5,82 (dd, *J* = 6,59, 15,38 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,15, 15,38 Hz, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58-3,47 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,91-2,73 (m, 3H), 2,58 (t, *J* = 7,51 Hz, 2H), 2,27 (dtd, 1H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 3H), 1,44-1,21 (m, 6H), 1,03 (c, *J* = 9,03 Hz, 1H), 0,82 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ - 104,4 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F).

Ejemplo 39B: 211 mg; aceite incoloro; HPLC tiempo de retención 19 min; TLC f_R 0,27 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano 35:65 v/v); MS (ESI$^+$) *m/z* 556,2 (M+Na)$^+$.

Etapa D1: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 39C)

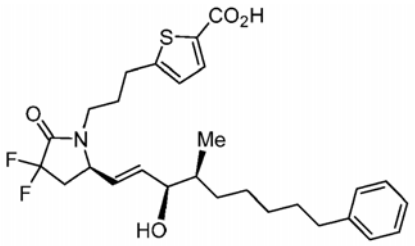


Ejemplo 39C

3 mg (8 %); aceite incoloro; TLC f_R 0,13 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v;

MS (ESI$^-$) *m/z* 518,2 (M-H)$^-$; RMN ^{1}H (CD_3OD) δ 7,51 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 5,83 (dd, *J* = 6,59, 15,38 Hz, 1H), 5,44 (dd, *J* = 9,15, 15,38 Hz, 1H), 4,27 (tt, *J* = 4,17, 8,47 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 6,04 Hz, 1H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,17-2,99 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 3H), 2,65-2,51 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 9H), 1,12-1,01 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 3H); RMN ^{19}F (CD_3OD) δ -104,4 (ddd, 1F), -107,2 (ddd, 1F).

Etapa D2: Preparación de ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo 39D)



Ejemplo 39D

90 mg (46 %); aceite incoloro; TLC f_R 0,2 (disolvente del sistema: acetato de etilo-heptano-ácido acético 50:50:1 v/v/v; MS (ESI$^-$) *m/z* 518,2 (M-H)$^-$; $[\alpha]^T_\lambda = \alpha/cl$, $[\alpha]^{21,9}_D$ = -0,177/(0,026 g/2 ml)(0,5) = -27,23° (c = 1,3, $CHCl_3$).

Ejemplo 92

Ensayo de unión de radioligando para la evaluación de la afinidad de los compuestos por el sitio agonista del receptor EP_4 prostanoide humano en células HEK-293 transfectadas

<u>Volumen y formato del ensayo:</u> 200 µl en placa de 96 pocillos

Se incuban homogenatos de membrana celular (20 µg de proteína) durante 120 min a 22 ºC con [^{3}H]PGE_2 0,5 nM en ausencia o presencia del compuesto de ensayo en un tampón que contiene MES/KOH 10 mM (pH 6,0), $MgCl_2$ 10 mM y EDTA 1 mM.

Se determina la unión no específica en presencia de PGE_2 10 µM.

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

El compuesto de referencia patrón es PGE_2, que se somete a ensayo en cada experimento a varias concentraciones para obtener una curva competitiva a partir de la que se calcula el valor de CI_{50}.

Ejemplo 93

Ensayos Celulares Funcionales (Formato de Placa de STEP)

Tanto el ensayo de actividad de SEAP como el ensayo de nivel de cAMP para agonista de EP_2 o EP_4 se realizaron en placas (de Originus®) de STEP (Protocolo de Transfección y Expresión Superficial) de EP_2/EP_4 que están revestidas con construcciones de indicador tanto de receptor EP_2 o EP_4 de rata como de fosfatasa alcalina secretada (SEAP). Las células cultivadas en el complejo STEP expresarán EP_2 o EP_4 en la superficie celular. La unión de agonistas a EP_2 o EP_4 inicia una cascada de transducción de señales que da como resultado un aumento transitorio en cAMP y un aumento en la expresión de SEAP que se secreta en el medio de cultivo celular. Los niveles de cAMP se midieron a continuación con un ensayo de ELISA y la actividad de SEAP se midió con un sustrato de fosfatasa alcalina basado en luminiscencia.

Procedimiento de ensayo de actividad de SEAP para agonista de EP_2/EP_4

1. Sembrar células en una placa STEP de EP_2 o EP_4 a una densidad de 40.000 - 80.000 células/pocillo en 200 µl de medio de suero reducido que contiene un 0,5 % de FBS. Colocar la placa en una incubadora a 37 ºC con un 5 % de CO_2 e incubar durante una noche.
2. Después de 16 - 18 horas de incubación, aspirar el medio de cultivo de cada pocillo.

3. Añadir 200 µl de medio de cultivo que contiene diferentes concentraciones de los compuestos de ensayo a los pocillos asignados. Para cada compuesto de ensayo, se sometieron a ensayo al menos 8 concentraciones de partida a la concentración más elevada 10 µM y la más baja 0,01 pM. Además cada concentración presentaba triplicados. Una curva de PGE_2 (concentraciones desde la más baja a la más elevada, 0 pM, 0,384 pM, 1,92 pM, 9,6 pM, 48 pM, 240 pM, 1200 pM, y 6000 pM) siempre se desarrollaba en paralelo con los compuestos de ensayo.
4. Después de 6 - 8 horas de estimulación con los compuestos de ensayo y PGE_2, se transfirieron 10 µl de medio de cultivo de cada pocillo a un pocillo correspondiente de una placa de color negro sólida de 96 pocillos. Cubrir la placa con la tapa.
5. Inactivar la fosfatasa alcalina endógena calentando las muestras a 65 ºC durante 30 minutos.
6. Añadir 50 µl de sustrato de fosfatasa alcalina basado en luminiscencia (Michigan Diagnostics, LLC, n.º de cat SAP450101) a cada pocillo .
7. Medir la actividad de SEAP mediante lectura de la señal luminiscente de cada pocillo.
8. Los datos se analizaron y la CE_{50} para PGE_2 y cada compuesto de ensayo se calculó usando GraphPad Prism 5.

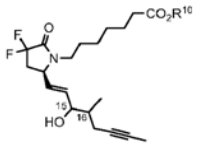
Procedimiento de ensayo de cAMP para agonista de EP_2/EP_4

1. Sembrar células en una placa STEP de EP_2 o EP_4 a una densidad de 40.000 - 80.000 células/pocillo en 200 µl de medio de suero reducido que contiene un 0,5 % de FBS. Colocar la placa en una incubadora a 37 ºC con un 5 % de CO_2 e incubar durante una noche.
2. Después de 16 - 18 horas de incubación, aspirar el medio de cultivo de cada pocillo.
3. Añadir 200 µl de medio de cultivo que contiene IBMX 500 µM (un inhibidor de la *cAMP* fosfodiesterasa) y diferentes concentraciones de compuestos de ensayo a los pocillos asignados. Para cada compuesto de ensayo, se sometieron a ensayo al menos 8 concentraciones de partida a la concentración más elevada 10 µM y la más baja 0,01 pM. Además cada concentración presentaba triplicados. Una curva de PGE_2 (concentraciones desde la más baja a la más elevada, 0 pM, 0,384 pM, 1,92 pM, 9,6 pM, 48 pM, 240 pM, 1200 pM, y 6000 pM) siempre se desarrollaba en paralelo con los compuestos de ensayo.
4. Incubar las células en una incubadora de cultivo celular durante 30 minutos.
5. Centrifugar la placa a 1.000 x rpm durante 10 minutos.
6. Aspirar el sobrenadante.
7. Añadir 100 µl de tampón de ensayo de EIA a cada pocillo y poner la placa con la tapa en un congelador a -80 ºC. Congelar la muestra a -80 ºC durante al menos una hora.
8. Sacar la placa del congelador a -80 ºC y dejarla a temperatura ambiente para que se descongele completamente.
9. Centrifugar la placa a 1.000 x rpm durante 10 minutos.
10. Recoger 50 µl de sobrenadante de cada pocillo para medición del nivel de cAMP, usando un kit de ensayo ELISA de Cayman Chemical, N.º de artículo 581001.
11. Los datos se analizaron y la CE_{50} para PGE_2 y cada compuesto de ensayo se calculó usando GraphPad Prism 5.

Especificidad del agonista de EP_2/EP_4 en los receptores

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

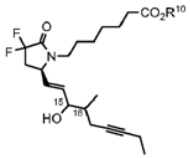
Tabla 1



α = ⁄⁄⁄⁄ o ⁄⁄⁄⁄ β = ▰ o ▰
Configuración Absoluta

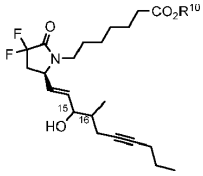
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
				CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
PGE_2				0,38 ± 0,07 (N = 10)	0,14 ± 0,02 (N = 10)	0,48 ± 0,36 (N = 22)	0,05 ± 0,03 (N = 38)	59 ± 17 (N = 15)
PGE_1						0,22 ± 0,04 (N = 5)		16,5
1A	α	β	Me					
1B	α	α	Me					
1C	β	α/β	Me					
1D	β	β	Me					
1E	β	α	Me					
1F	α	β	H	1,2	0,44	0,15	0,059	
1G	α	α	H					
1H	β	β	H					
1I	β	α	H					

Tabla 2



	α = o β = o Configuración Absoluta			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
2A	α	β	Me					
2B	β	β	Me					
2C	α	β	H	1,3	0,49	0,24 ± 0,08 (N = 11)	0,038 ± 0,037 (N = 4)	> 1.000
2D	β	β	H					

Tabla 3

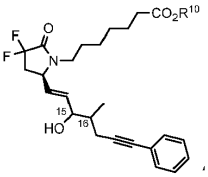


α = o β = o

Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	Unión al receptor hEP_4 K_i (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	Ensayo funcional de células STEP SEAP/EP_4	Ensayo funcional de células STEP SEAP/EP_2	CE_{50} (nM)
3A	α	β	Me						
3B	α	α	Me						
3C	β	α/β	Me						
3D	β	β	Me						
3E	β	α	Me						
3F	α	β	H						
3G	α	α	H						
3H	β	β	H						
3I	β	α	H						

Tabla 4

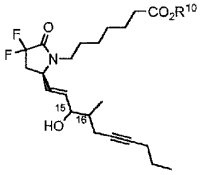


α = o β = o

Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	Unión al receptor hEP_4 K_i (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	Ensayo funcional de células STEP SEAP/EP_4	Ensayo funcional de células STEP SEAP/EP_2	CE_{50} (nM)
4A	α	β	Me						
4B	α	α	Me						
4C	β	α/β	Me						
4D	β	β	Me						
4E	β	α	Me						
4F	α	β	H						
4G	α	α	H						
4H	β	β	H						
4I	β	α	H						

Tabla 5

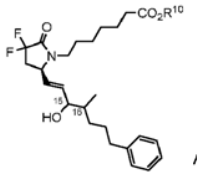


α = o β = o

Configuración Absoluta

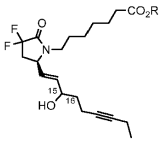
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	Unión al receptor hEP_4 K_i (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	Ensayo funcional de células STEP SEAP/EP_4	Ensayo funcional de células STEP SEAP/EP_2	CE_{50} (nM)
5A	α	β	Me						
5B	α	α	Me						
5C	β	α/β	Me						
5D	β	β	Me						
5E	β	α	Me						
5F	α	β	H						
5G	α	α	H						
5H	β	β	H						

Tabla 6



	α = o β = o Configuración Absoluta			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
6A	α	β	Me					
6B	α	α	Me					
6C	β	α/β	Me					
6D	α	β	H	2,4	0,89	0,023 ± 0,019 (N = 9)	< 0,001	> 1.000
6E	α	α	H					
6F	β	α/β	H					

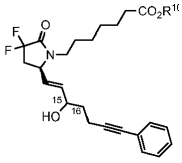
Tabla 7



α = o β = o
Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R10	CI50 (nM)	Ki (nM)	cAMP/EP4	SEAP/EP4	SEAP/EP2
7A	α	Me					
7B	β	Me					
7C	α	H					
7D	β	H					

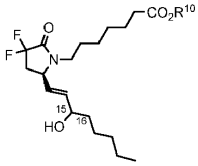
Tabla 8



α = o β = o
Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R10	CI50 (nM)	Ki (nM)	cAMP/EP4	SEAP/EP4	SEAP/EP2
8A	α	Me					
8B	β	Me					
8C	α	H					
8D	β	H					

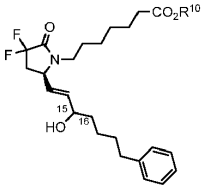
Tabla 9



α = o β = o
Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R10	CI50 (nM)	Ki (nM)	cAMP/EP4	SEAP/EP4	SEAP/EP2
9A	α	Me					
9B	β	Me					
9C	α	H	0,57	0,21	0,37	0,059	205 ± 124 (N = 2)
9D	β	H					

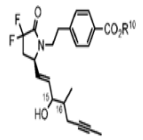
Tabla 10



α = o β = o
Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R10	CI50 (nM)	Ki (nM)	cAMP/EP4	SEAP/EP4	SEAP/EP2
10A	α	Me					
10B	β	Me					
10C	α	H	4,9	1,8	1,10	0,010	
10D	β	H					

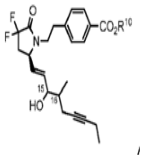
Tabla 11



α = ⁄⁄⁄ o ⁄⁄⁄ β = / o /
Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
11A	α	β	Me					
11B	α	α	Me					
11C	β	α/β	Me					
11D	α	β	H					
11E	α	α	H					
11F	β	α/β	H					

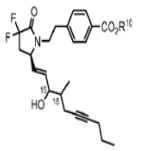
Tabla 12



α = ⁄⁄⁄ o ⁄⁄⁄ β = / o /
Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
12A	α	β	Me					
12B	α	α	Me					
12C	β	α/β	Me					
12D	α	β	H	0,32	0,12	0,047	0,035	1.630
12E	α	α	H					
12F	β	α/β	H					

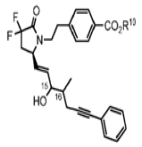
Tabla 13



α = ⁄⁄⁄ o ⁄⁄⁄ β = / o /
Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
13A	α	β	Me					
13B	α	α	Me					
13C	β	α/β	Me					
13D	α	β	H					
13E	α	α	H					
13F	β	α/β	H					

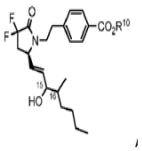
Tabla 14



α = o β = o
Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Unión al receptor hEP_4	Ensayo funcional de células STEP	CE_{50} (nM)
						cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
14A	α	β	Me					
14B	α	α	Me					
14C	β	α/β	Me					
14D	α	β	H					
14E	α	α	H					
14F	β	α/β	H					

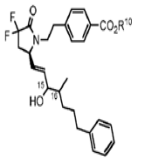
Tabla 15



α = o β = o
Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Unión al receptor hEP_4	Ensayo funcional de células STEP	CE_{50} (nM)
						cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
15A	α	β	Me					
15B	α	α	Me					
15C	β	α/β	Me					
15D	α	β	H					
15E	α	α	H					
15F	β	α/β	H					

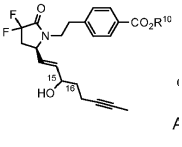
Tabla 16



α = o β = o
Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Unión al receptor hEP_4	Ensayo funcional de células STEP	CE_{50} (nM)
						cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
16A	α	β	Me					
16B	α	α	Me					
16C	β	α/β	Me					
16D	α	β	H					
16E	α	α	H					
16F	β	α/β	H					

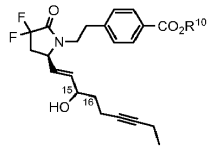
Tabla 17



α = o β = o
Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Unión al receptor hEP_4	Ensayo funcional de células STEP	CE_{50} (nM)
					cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
17A	α	Me					
17B	β	Me					
17C	α	H					
17D	β	H					

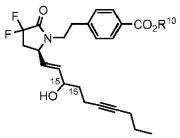
Tabla 18



α = o β = o
Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
18A	α	Me					
18B	β	Me					
18C	α	H					
18D	β	H					

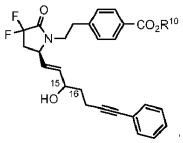
Tabla 19



α = o β = o
Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
19A	α	Me					
19B	β	Me					
19C	α	H					
19D	β	H					

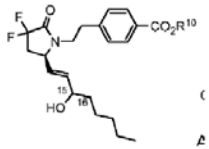
Tabla 20



α = o β = o
Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
20A	α	Me					
20B	β	Me					
20C	α	H					
20D	β	H					

Tabla 21

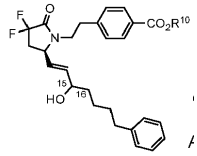


α = o β = o

Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
21A	α	Me					
21B	β	Me					
21C	α	H	0,22	0,082	0,61	0,075	1,960
21D	β	H					

Tabla 22

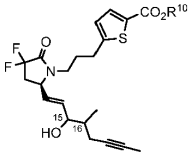


α = o β = o

Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
22A	α	Me					
22B	β	Me					
22C	α	H					
22D	β	H					

Tabla 23

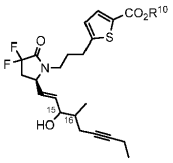


α = o β = o

Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
23A	α	β	Me					
23B	α	α	Me					
23C	β	α/β	Me					
23D	α	β	H					
23E	α	α	H					
23F	β	α/β	H					

Tabla 24

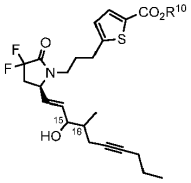


α = o β = o

Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
24A	α	β	Me					
24B	α	α	Me					
24C	β	α/β	Me					
24D	α	β	H	3,3	1,2	0,73 ± 0,31 (N = 6)	0,11	763
24E	α	α	H					
24F	β	α/β	H					

Tabla 25



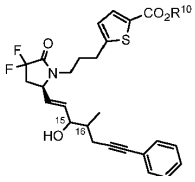
α = o β = o

Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
25A	α	β	Me					
25B	α	α	Me					
25C	β	α/β	Me					
25D	α	β	H					

25E	α	α	H
25F	β	α/β	H

Tabla 26

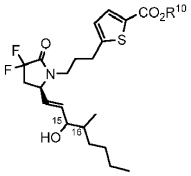


α = o β = o

Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP$_4$		Ensayo funcional de células STEP		CE$_{50}$ (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI$_{50}$ (nM)	K$_i$ (nM)	cAMP/EP$_4$	SEAP/EP$_4$	SEAP/EP$_2$
26A	α	β	Me					
26B	α	α	Me					
26C	β	α/β	Me					
26D	α	β	H					
26E	α	α	H					
26F	β	α/β	H					

Tabla 27

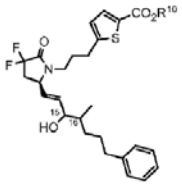


α = o β = o

Configuración Absoluta

				Unión al receptor hEP$_4$		Ensayo funcional de células STEP		CE$_{50}$ (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI$_{50}$ (nM)	K$_i$ (nM)	cAMP/EP$_4$	SEAP/EP$_4$	SEAP/EP$_2$
27A	α	β	Me					
27B	α	α	Me					
27C	β	α/β	Me					
27D	α	β	H					
27E	α	α	H					
27F	β	α/β	H					

Tabla 28



α = o β = o

Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	K_I (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	CE_{50} (nM) EAP/EP_2
28A	α	β	Me					
28B	β	β	Me					
28C	α	β	H	0,74	0,28	0,010 ± 0,021 (N = 10)		148 ± 5 (N = 2)
28D	β	β	H			5,68		
28E	α	α	Me			50,8		
28F	β	α	Me			>1,000		
28G	α	α	H			0,0162		65
28H	β	α	H			3,15		

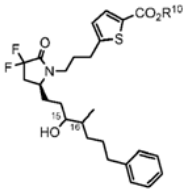
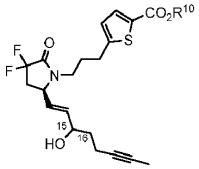


Tabla 28C-H_2

	α = ⁄⁄⁄⁄ o ⁄⁄⁄⁄ β = ▰ o ▰ Configuración Absoluta			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	cAMP/EP_2
28C-H_2	α	β	H			0,0029 ± 0,0008 (N = 2)		1.310

Tabla 29

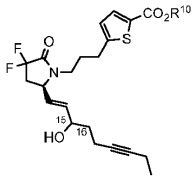


α = o β = o

Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
29A	α	Me					
29B	β	Me					
29C	α	H					
29D	β	H					

Tabla 30

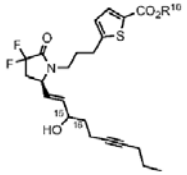


α = o β = o

Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP4		Ensayo funcional de células STEP		CE50 (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	SEAP/EP_2
30A	α	Me					
30B	β	Me					
30C	α	H					
30D	β	H					

Tabla 31



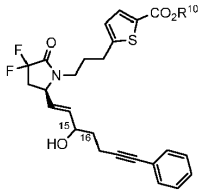
α = o β =

o

Configuración Absoluta

			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
31A	α	Me					
31B	β	Me					
31C	α	H					
31D	β	H					

Tabla 32

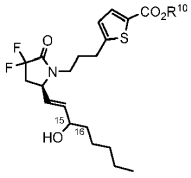


α = o β = o

Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	CE_{50} (nM) SEAP/EP_2
32A	α	Me					
32B	p	Me					
32C	α	H					
32D	β	H					

Tabla 33

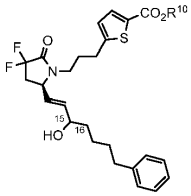


α = o β = o

Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	CE_{50} (nM) SEAP/EP_2
33A	α	Me					
33B	β	Me					
33C	α	H	0,28	0,10	0,079	0,063	326
33D	β	H					

Tabla 34

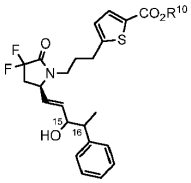


α = o β = o

Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	CE_{50} (nM)
34A	α	Me					
34B	β	Me					
34C	α	H					
34D	β	H					

Tabla 35



α = o β = o

Configuración Absoluta

Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	Unión al receptor hEP_4 CI_{50} (nM)	K_i (nM)	Ensayo funcional de células STEP cAMP/EP_4	SEAP/EP_4	CE_{50} (nM) SEAP/EP_2
35A	α	β	Me					
35B	β	β	Me					
35C	α	β	H			62		
35D	β	β	H					

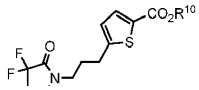


Tabla 36

α = o β = o

	Configuración Absoluta			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
36A	α	β	Me			5,02		
36B	β	β	Me			> 1.000		
36C	α	β	H			0,038		1.000
36D	β	β	H					

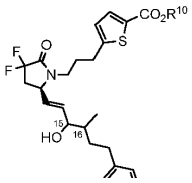


Tabla 37

α = o β = o

	Configuración Absoluta			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
37A	α	β	Me			8,09		
37B	β	β	Me					
37C	α	β	H			0,15		
37D	β	β	H			198		743

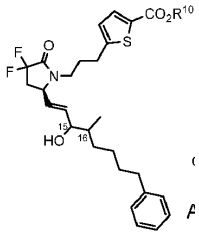


Tabla 38

α = o β = o

	Configuración Absoluta			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
38A	α	β	Me			> 1.000		
38B	β	β	Me			> 1.000		
38C	α	β	H			0,00000014		157
38D	β	β	H			0,37		> 10.000

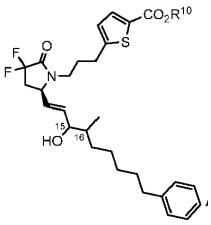


Tabla 39

α = o β = o

	Configuración Absoluta			Unión al receptor hEP_4		Ensayo funcional de células STEP		CE_{50} (nM)
Ejemplo n.º	C-15	C-16	R^{10}	CI_{50} (nM)	K_i (nM)	$cAMP/EP_4$	$SEAP/EP_4$	$SEAP/EP_2$
39A	α	β	Me			> 1.000		
39B	β	β	Me			> 1.000		
39C	α	β	H			0,0000027		1.020
39D	β	β	H			0,059		79.000

Ejemplo 94

Curación acelerada de un defecto óseo de la bóveda craneal con el EJEMPLO 2C

El modelo de defecto de bóveda craneal de rata es un modelo usado ampliamente a través del cual se evalúa la capacidad de un agente de tratamiento para inducir la formación de hueso (Aghaloo *et al*., The effect of NELL1 and bone morphogenetic protein-2 on calvarial bone regeneration, J. Oral Max illofac. Surg. 2010: 68: 300-308; Mark *et al*., Repair of calvarial nonunions by osteogenin, a bone-inductive protein, Plast. Reconstr. Surg. 1990: 86: 623-30).

Los defectos óseos se crean por retirada de hueso del cráneo de ratas Sprague Dawley hembra mediante un trépano óseo (defecto craneal). Los defectos craneales tienen 2,6 mm de diámetro y el cráneo tiene un grosor de aproximadamente 1 mm. Al defecto se le aplica una matriz de aproximadamente 2 mm de espesor. De ese modo, el volumen de dosificación para cada defecto se calcula como $\pi * r^2 *$ espesor de la matriz = $3,14 * 1,3^2 * 2 = 10,61$ µl y se redondea a 11 µl para fines de cálculo de dosis.

El EJEMPLO 2C se suministra fraguado dentro de cemento de fosfato cálcico que, después de su carga con fármaco y elemento de fraguado, se muele hasta un polvo fino y se suspende en matriz ósea desmineralizada a una proporción de 1:8 (peso/ volumen). El EJEMPLO 2C se somete a ensayo con siete dosis con cinco ratas en cada grupo. Estas dosis son 3, 10, 30, 100 y 300 µg/ml y 1 y 3 mg/ml. En el estudio también se incluyeron un grupo de control negativo tratado con matriz de dosificación sin fármaco (Vehículo) así como un grupo de control positivo tratado con 50 µg/ml de proteína 2 morfogenética ósea humana recombinante (BMP-2).

Los polvos de cemento de fosfato cálcico pueden ser combinaciones de fosfato α-tricálcico, fosfato β-tricálcico e hidroxiapatita; combinaciones de fosfato dicálcico y fosfato tetracálcico; o un cemento de fosfato cálcico disponible en el mercado. En los estudios que se describen se usa matriz ósea desmineralizada humana, masilla Puros de matriz ósea desmineralizada fabricada por RTI Biologies (Alachua, FL) disponibles en el mercado, usando el método de Urist y Dowell. La matriz ósea desmineralizada también se puede preparar con el método descrito por Urist y Dowell (Inductive Substratum for Osteogenesis in Pellets of Particulate Bone Matrix, Clin. Orthop. Relat. Res., 1968, 61, 61-78).

Las soluciones de dosificación se preparan a partir de 5 mg/ml de solución de reserva del EJEMPLO 2C que se prepara disolviendo 1,5 mg del EJEMPLO 2C puro en 300 µl de etanol al 100 %.

El volumen de dosificación de un solo defecto es 11 µl. De ese modo, para cada grupo de cinco ratas, el volumen de tratamiento total es 55 µl. La proporción de cemento de fosfato cálcico con respecto al volumen es de 1:8, de ese modo para cada grupo de cinco ratas se usaron 6,8 mg de fosfato cálcico.

Las soluciones de dosificación se prepararon por adición de 5 mg/ml del Ejemplo 2C disuelto en etanol sobre 6,8 mg de cemento de fosfato cálcico usando los volúmenes que se muestran en la tabla que sigue a continuación. La dosis de 10 µg/ml y la dosis de 3 µg/ml no se prepararon directamente a partir de la solución de reserva de 5 mg/ml sino que se prepararon con 5,5 µl de una dilución a 1:50 adicional de la solución de reserva y 3,3 µl de una dilución de solución de reserva a 1:100 respectivamente.

	mg/defecto	mg/ grupo	µl de 5 mg/ml de solución de reserva/grupo
	= Dosis * (11/1000)	= (mg/defecto) *5	= (mg/grupo)/(5/1000)
Vehículo	0	0	0
BMP-2	0	0	0
3 mg/ml	0,033	0,165	33
1 mg/ml	0,011	0,055	11
300 µg/ml	0,0033	0,0165	3,3
100 µg/ml	0,0011	0,0055	1,1
30 µg/ml	0,00033	0,00165	0,33
10 µg/ml	0,00011	0,00055	5,5 µl de dilución de solución de reserva a 1:50 en etanol
3 µg/ml	0,000033	0,000165	3,3 µl de dilución de solución de reserva a 1:100 en etanol

Después de retirar el etanol por ventilación, el cemento se humedece con una solución de fraguado y se mezcla completamente durante 1 minuto a medida que el cemento comienza a fijarse. El cemento de fosfato cálcico que no contiene el Ejemplo 2C también está formado por los grupos de Vehículo y BMP-2. Se permite que la mezcla de

cemento-fármaco repose durante la noche a temperatura ambiente antes de su molienda hasta un polvo fino en un mortero y mano.

Después de la molienda, el cemento se añade a 55 µl de matriz ósea desmineralizada (DBM) y se mezcla de forma minuciosa usando dos espátulas. La mezcla de cemento-DBM se enrolla en una sola longitud de material de igual espesor y usando como guía una regla cortada en cinco piezas de longitudes iguales. La matriz de dosificación se coloca en un sujeto de ensayo dentro de cuatro horas de mezclado del cemento con la DBM.

Inmediatamente después de la creación, el defecto óseo se rellena con una matriz de dosificación que no contiene ni fármaco, 50 µg/ml de BMP-2 ni una concentración definida del Ejemplo 2C. El área de operación se cierra y se sutura y se permite que el animal se recupere. Ocho semanas después del comienzo del tratamiento, cada rata se anestesia con isoflurano y se toman imágenes del área del defecto usando un escáner de TC dental de haz de cono (Vatech Pax-Duo3D).

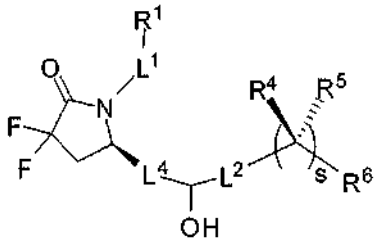
El área medida cada semana se compara con la de la primera semana y el grado de reparación se calcula con la fórmula que sigue a continuación:

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

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (Ia)



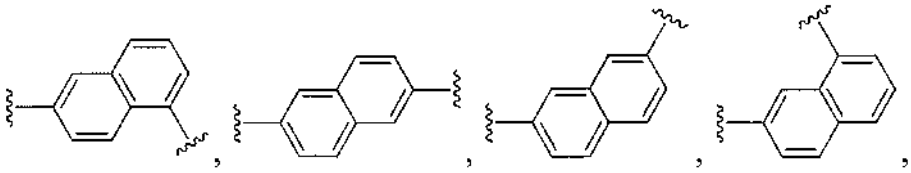
(Ia)

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

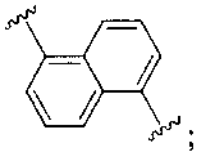
L^1 es

a) alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7 o alquinileno C_3-C_7, en la que el alquileno C_3-C_7, alquenileno C_3-C_7 o alquinileno C_3-C_7 están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro;
b) $-(CH_2)_t-G-(CH_2)_p-$; en la que t es 0, 1 o 2, p es 0, 1, 2 o 3, y t + p = 0, 1, 2, 3 o 4; o
c) $-(CH_2)_n-G^1-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C{\equiv}C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(R^{13})=C(R^{13})-G^2-$, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

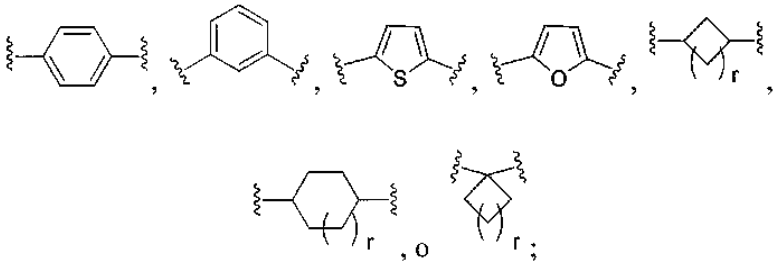
G es



o

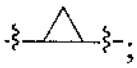


G^1 es O, C(O), S, S(O), $S(O)_2$, o NR^8; en la que R^8 es H, alquilo C_1-C_4 o alquilcarbonilo C_1-C_4;
G^2 es

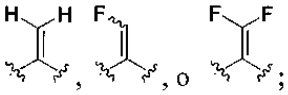


en la que G^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3;
R^1 es $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, CH_2OR^{10}, SO_3R^{10}, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $PO(OR^{10})_2$ o tetrazol-5-ilo;

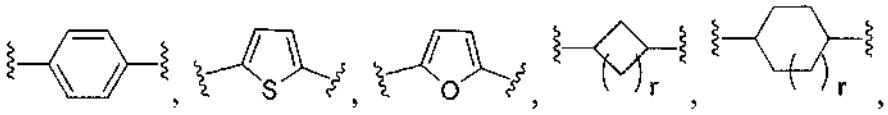
R^{10} es H, alquilo C_1-C_4 o arilo;
R^{11} es H, alquilo C_1-C_4, COR^{12}, OR^{10} o SO_2R^{12};
R^{12} es alquilo C_1-C_4;
R^{13}, en cada caso, es independientemente H o alquilo C_1-C_4;
L^4 es $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$, $-C(R^2)=C(R^3)-$, $-C\equiv C-$, o



en la que R^2 y R^3 son cada uno H, CH_3, flúor o cloro;
L^2 es $-CH_2-$ o un enlace;
R^4 y R^5 son cada uno independientemente H, F, CF_3 o alquilo C_1-C_4; o R^4 y R^5 junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_5,

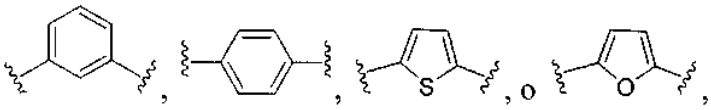


R^6 es arilo, heteroarilo, alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-C_{10}, o L^3-R^7; en la que el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3; y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3; y en la que el alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10} y haloalquinilo C_3-C_{10} están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en $COOR^{10'}$, $CONR^{10'}R^{11'}$, $CH_2OR^{10'}$, $SO_3R^{10'}$, $SO_2NR^{10'}R^{11'}$, $PO(OR^{10'})_2$ y tetrazol-5-ilo;
$R^{10'}$ es H, alquilo C_1-C_4 o arilo;
$R^{11'}$ es H, alquilo C_1-C_4, $COR^{12'}$, $OR^{10'}$ o $SO_2R^{12'}$;
$R^{12'}$ es alquilo C_1-C_4;
L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, alquinileno C_2-C_6, $-(CH_2)_m-G^3-(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_m-G^4-(CH_2)_q-$ o $-G^5-C\equiv C-$; en la que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y en la que m y q son cada uno independientemente 0, 1, 2 o 3 y m + q = 0, 1, 2, 3 o 4;
G^3 es O, C(O), S, S(O), $S(O)_2$, o NR^9; en la que R^9 es H, alquilo C_1-C_4 o alquilcarbonilo C_1-C_4;
G^4 es



o

en la que G^4 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3;
G^5 es



en la que G^5 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3;

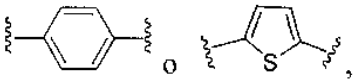
R^7 es cicloalquilo C_3-C_8, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3;
r es 0 o 1; y
s es 0 o 1.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que:

L^1 es

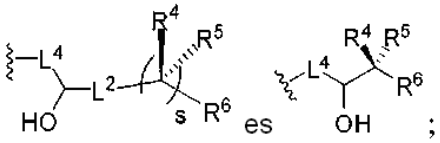
a) alquileno C_3-C_7, en la que el alquileno C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes flúor; o
c) $-(CH_2)_n-G^2-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_n-C\equiv C-G^2-$ o $-(CH_2)_n-C(H)=C(H)-G^2-$, en las que n es 1, 2, 3, 4 o 5, p es 0, 1, 2 o 3, y n + p = 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

G^2 es

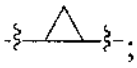


en la que G^2 está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3 y haloalcoxi C_1-C_3;
R^1 es $COOR^{10}$; y
R^{10} es H o alquilo C_1-C_4.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que:



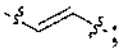
L^4 es $-C(R^2)_2-C(R^3)_2-$, $-C(R^2)=C(R^3)-$, $-C\equiv C-$, o



en la que R^2 y R^3 son cada uno H, CH_3, flúor o cloro;
R^4 y R^5 son cada uno independientemente H, F, CF_3, o alquilo C_1-C_4; o R^4 y R^5 junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_5;
R^6 es arilo, alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-C_{10} o L^3-R^7;
L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6 en la que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y
R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que:

L^4 es



R^4 y R^5 son independientemente H o alquilo C_1-C_4;
R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10}, haloalquilo C_3-C_{10}, haloalquenilo C_3-C_{10}, haloalquinilo C_3-C_{10} o L^3-R^7;
L^3 es alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6, o alquinileno C_2-C_6; en la que el alquileno C_1-C_6, alquenileno C_2-C_6 y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y

R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que:

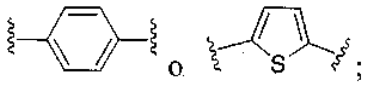
R^4 y R^5 son independientemente H o CH_3;
R^6 es alquilo C_3-C_{10}, alquinilo C_3-C_{10} o L^3-R^7;
L^3 es alquileno C_1-C_6 o alquinileno C_2-C_6; en la que el alquileno C_1-C_6 y alquinileno C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes fluoro; y
R^7 es arilo, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3, ciano, halógeno, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3 y -alquileno C_1-C_3-alcoxi C_1-C_3.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que:

L^1 es

a) alquileno C_3-C_7; o
c) -$(CH_2)_n$-G^2-, en la que n es 2 o 3;

G^2 es



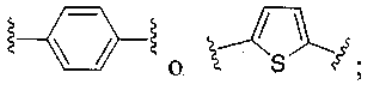
R^6 es propilo, butilo, pentilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo o L^3-R^7;
L^3 es propileno, butileno, pentileno, propinileno o butinileno; y
R^7 es fenilo.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que:

L^1 es

a) n-hexileno; o
c) -$(CH_2)_n$-G^2-, en la que n es 2 o 3;

G^2 es



R^1 es $COOR^{10}$;
R^{10} es H o CH_3;
R^6 es n-butilo, but-2-in-1-ilo, pent-2-in-1-ilo, hex-2-in-1-ilo o L^3-R^7;
L^3 es n-propileno, n-butileno, n-pentileno o -CH_2-C≡C-; y
R^7 es fenilo.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (Ia) está seleccionado entre el grupo que consiste en:

7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;

7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((R)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((5R)-3,3-difluoro-5-((3R,E)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxidec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
4-(2-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((R)-3,3-difluoro-5-((S,E)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
4-(2-((R)-3,3-difluoro-5-((R,E)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoato de metilo;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 4-(2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-l-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-

carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metildec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxinon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxidec-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((5*R*)-3,3-difluoro-5-((*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3 -hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;

ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((*S*)-3-hidroxi-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((*S*)-3-hidroxi-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloctil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoato de metilo;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnonil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4 *S*,*E*)-3-hidroxi-4-m etil -9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxilato de metilo;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-carboxílico;
(*R*)-1-(6-(1*H* tetrazol-5-il)hexil)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)pirrolidin-2-ona;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-etilheptanamida;
7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(metilsulfonil)heptanamida;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*Z*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 3-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)hept-5-inoico;
ácido (*Z*)-7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)hept-5-enoico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)prop-1-in-1-il)tiofeno-2-carboxílico;
ácido 4-((2-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico;
ácido 7-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 5-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofeno-2-

carboxílico;
ácido 4-(2-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)benzoico;
ácido 3-(3-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)benzoico;
ácido 4-((2-((*S*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilheptil)-2-oxopirrolidin-1-il)etil)tio)butanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-5-fenilpent-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((3*S*,4*S*,*E*)-7-ciclohexil-3-hidroxi-4-metilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-(naftalen-2-il)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-(naftalen-1-il)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-7-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-metilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-(*m*-tolil)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((3*S*,4*S*,*E*)-7-(3-clorofenil)-3-hidroxi-4-metilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-7-(3-metoxifenil)-4-metilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-7-(3-(metoximetil)fenil)-4-metilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-(feniltio)hex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenoxihex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((3*S*,4*S*,*E*)-4-etil-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*R*,*E*)-3-hidroxi-4-isopropil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-7-fenil-4-(trifluorometil)hept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((*R*,*E*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-4-metileno-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-5-((*R*,*E*)-4-(difluorometilen)-3-hidroxi-7-fenilhept-1-en-1-il)-3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*R*,*E*)-3-hidroxi-3-(1-(3-fenilpropil)ciclobutil)prop-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-6-fenilhex-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico;
ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*R*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-9-fenilnon-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico; o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metilnon-1-en-6-in-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-7-fenilhept-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((*S*,*E*)-3-hidroxioct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico.

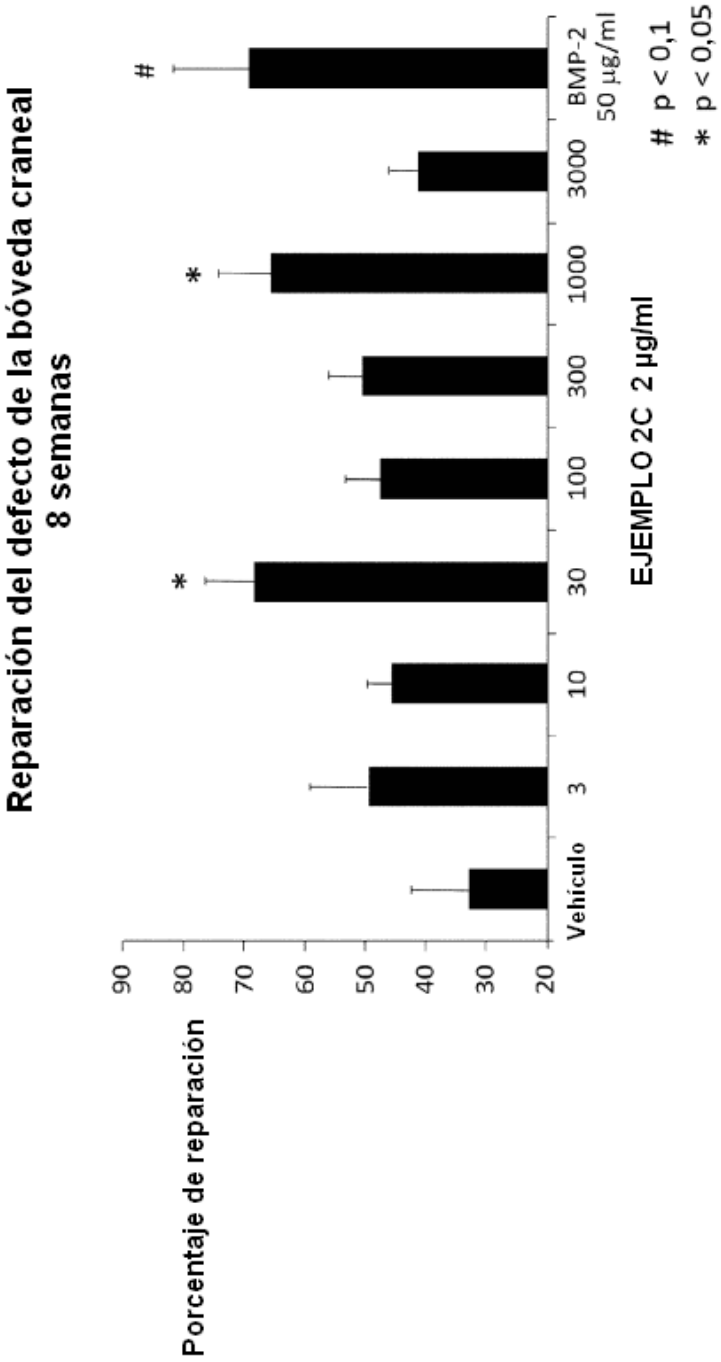
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metil-8-feniloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 5-(3-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)propil)tiofen-2-carboxílico.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (Ia) es el ácido 7-((*R*)-3,3-difluoro-5-((3*S*,4*S*,*E*)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)heptanoico.

Fig. 1


Reparación del defecto de la bóveda craneal
8 semanas
Porcentaje de reparación
90
80
70
60
50
40
30
20
Vehículo
3
10
30
100
300
1000
3000
BMP-2
50 µg/ml
EJEMPLO 2C 2 µg/ml
*
*
#
# p < 0,1
* p < 0,05