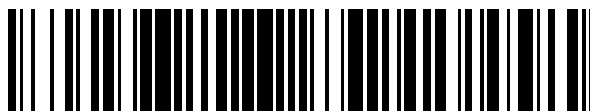


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 393**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/5575** (2006.01)  
**C07C 405/00** (2006.01)  
**C07D 333/56** (2006.01)  
**C07D 333/62** (2006.01)  
**C07D 409/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04709028 .7**  
96 Fecha de presentación: **06.02.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1608309**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.12.2005**

54 Título: **Derivados del ácido 10,10 dialquil prostanico como agentes para disminuir la presión intraocular**

30 Prioridad:  
**11.02.2003 US 365369**  
**04.02.2004 US 772720**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2012**

73 Titular/es:  
**ALLERGAN, INC. (100.0%)**  
**2525 DUPONT DRIVE**  
**IRVINE, CALIFORNIA 92612, US**

72 Inventor/es:  
**DONDE, YARIV y**  
**NGUYEN, JEREMIAH, H.**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 391 393 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

Derivados del ácido 10,10 dialquil prostanico como agentes para disminuir la presión intraocular

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a derivados del ácido prostanico como hipotensores oculares potentes que son particularmente adecuados para la gestión del glaucoma.

Antecedentes de la InvenciónDescripción de la Técnica Relacionada

10 Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de un número de varias afecciones hipertensoras oculares, tales como episodios de hipertensión ocular por trabeculectomía post-quirúrgica y post-láser, glaucoma y como adyuvantes prequirúrgicos.

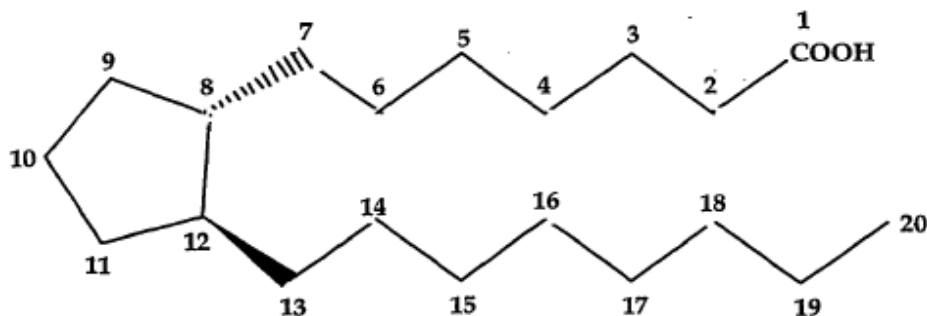
El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por una presión intraocular incrementada. Tomando como base su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario resulta de enfermedades oculares pre-existentes tales como uveitis, tumor intraocular o una catarata extendida.

15 Las causas subyacentes del glaucoma primario no se conocen todavía. La tensión intraocular incrementada se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está obstaculizado. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es superficial, el ángulo de filtración es estrecho, y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia delante frente al ángulo y puede producir el bloqueo de la pupila y así precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo de varios grados de gravedad.

25 El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente, en el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede prevenir el escape acuoso causando una sinequia posterior completa en la bomba del iris y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas extendidas, oclusión de la vena retiniana central, trauma en el ojo, procedimientos quirúrgicos y hemorragia intraocular.

30 Considerando todos los tipos conjuntamente, el glaucoma ocurre en aproximadamente 2% de todas las personas por encima de la edad de 40 y puede ser asintomático durante años antes de progresar a la pérdida rápida de la visión. En los casos en los que la cirugía no está indicada, los antagonistas del adrenergico b tópicos han sido tradicionalmente los fármacos preferentes para tratar el glaucoma.

35 Se ha indicado que determinados eicosanoides y sus derivados poseen actividad hipotensora ocular y se han recomendado para usarse en la gestión del glaucoma. Los eicosanoides y derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas pueden describirse como derivados del ácido prostanico que tienen la fórmula estructural siguiente:



Se conocen varios tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y sustituyentes portados en el anillo alicíclico del esqueleto del ácido prostanico. La clasificación adicional se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por los subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo, E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)],

prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicada por  $\alpha$  o  $\beta$  [por ejemplo, prostaglandina F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\beta$</sub> )].

Las prostaglandinas se consideraron en principio como hipertensores oculares potentes, sin embargo, la evidencia acumulada en la última década muestra que algunas prostaglandinas son agentes hipotensores oculares altamente eficaces y que son muy adecuados para la gestión médica a largo plazo del glaucoma (véanse, por ejemplo, Bito, L.Z. Biological Protection with Prostaglandins, Cohen, M.M., ed., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, p. 231-252; y Bito, L.Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucoma Drance, S.M., y Neufeld, A.H., eds., Nueva York, Grune y Stratton, 1984, p. 477-505. Dichas prostaglandinas incluyen PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , PGE<sub>2</sub> y determinados ésteres solubles en lípidos, tales como ésteres de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>, por ejemplo, éster de 1-isopropilo, de dichos compuestos.

Aunque el mecanismo preciso todavía no se conoce los resultados experimentales indican que la reducción inducida por las prostaglandinas de la presión intraocular resulta del flujo de salida uveoescleral incrementado [Nilsson et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (supl), 284 (1987)].

Se ha mostrado que el éster de isopropilo de PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  tiene una potencia hipotensora significativamente mayor que el compuesto parental, presumiblemente como resultado de su penetración más eficaz a través de la córnea. En 1987, este compuesto se describió como "el agente hipotensor ocular más potente jamás descrito" [véanse, por ejemplo, Bito, L.Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987) y Siebold et al., Prodrug 5 3 (1989)].

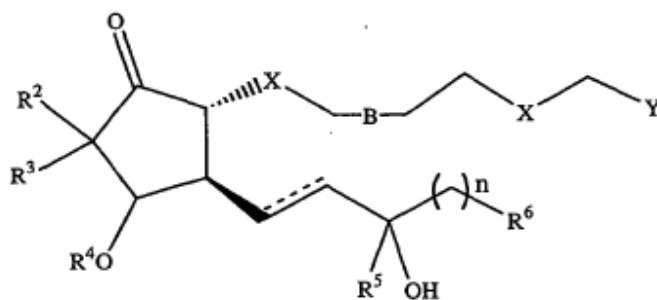
Mientras las prostaglandinas parecen carecer de efectos secundarios intraoculares significativos, la hiperemia de la superficie ocular (conjuntiva) y la sensación de cuerpo extraño se han asociado de manera consistente con el uso ocular tópico de dichos compuestos, en particular PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  y sus profármacos, por ejemplo, su éster de 1-isopropilo, en los seres humanos. Los potenciales clínicos de las prostaglandinas en la gestión de las afecciones asociadas con la presión ocular incrementada, por ejemplo el glaucoma, están muy limitados por estos efectos secundarios.

En una serie de solicitudes de patente de los Estados Unidos en tramitación con la presente asignadas a Allergan, Inc., se describen ésteres de prostaglandinas con actividad hipotensora ocular incrementada acompañada de ausencia de o reducción sustancial de efectos secundarios. USSN 596.430 en tramitación con la presente (presentada el 10 de octubre, 1990, ahora Patente U.S. 5.446.041), se refiere a determinadas 11-acil-prostaglandinas, tales como 11-pivaloil, 11-acetil, 11-isobutiril, 11-valeril y 11-isovaleril PGF<sub>2 $\alpha$</sub> . Las 15-acil prostaglandinas que reducen la presión intraocular se describen en la solicitud en tramitación con la presente USSN 175.476 (presentada el 29 de diciembre, 1993). De manera similar, se sabe que los 11,15-, 9,15- y 9-11-diésteres de prostaglandinas, por ejemplo, 11,15-dipivaloil PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  tienen actividad hipotensora ocular. Véanse las solicitudes de patente USSN en tramitación con la presente Nos. 385.645 (presentada el 07 de julio 1989, ahora Patente U.S. 4.994.274), 584.370 (presentada el 18 de septiembre 1990, ahora Patente U.S. 5.028.624) y 585.284 (presentada el 18 de septiembre 1990, ahora Patente U.S. 5.034.413). Recientemente, también hemos mostrado que los compuestos 17-naftil y benzotienil prostaglandina también tienen actividad hipotensora ocular (USSN 859.770, presentada el 17 de mayo 2001).

Se sabe que determinadas 15,15-dimetil prostaglandinas con propiedades antihipertensoras, de inhibición de la secreción de ácido gástrico y estimulantes del músculo liso, tienen una estabilidad metabólica mejorada. Éstas se describen por Pernet *et al* en la Patente U.S. 4.117.014 (presentada el 23 de diciembre 1976).

#### Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

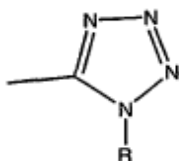
en la que la línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace, la cuña sombreada indica la configuración  $\alpha$  (abajo) y el triángulo lleno indica la configuración  $\beta$  (arriba);

B es un enlace covalente simple, doble o triple;

n es 0-6;

5 X es CH<sub>2</sub>, S o O;

Y es cualquier sal farmacéuticamente aceptable de CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>R, CONR<sub>2</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OR, P(O)(OR)<sub>2</sub>, CONRSO<sub>2</sub>R, SONR<sub>2</sub>, o



R es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub>;

10 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> lineal que pueden ser el mismo o diferente y pueden estar unidos entre sí de manera que forman un anillo que incorpora el carbono al que están unidos comúnmente;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, R, C(=O)R o cualquier grupo que se elimine fácilmente bajo condiciones fisiológicas de manera que R<sup>4</sup> es efectivamente hidrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o R;

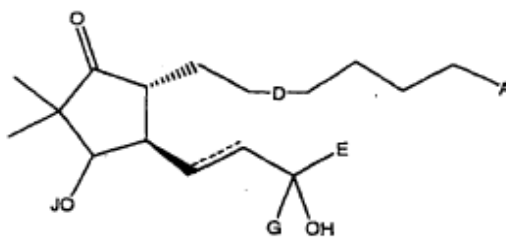
15 R<sup>6</sup> es

i) hidrógeno;

ii) un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, que puede contener uno o más enlaces dobles o triples, o derivados de oxígeno o de halógeno de dicho hidrocarburo, en el que 1-3 átomos de carbono o de hidrógeno pueden estar sustituidos por O o un halógeno; o

20 iii) ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>3-10</sub>, en el que uno o más carbonos está sustituido con N, O o S; y que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>3-10</sub>, ariloxi, heteroariloxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R; y

el compuesto de Fórmula I no es un compuesto de Fórmula II



25

Fórmula II

en la que A es CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me o CO<sub>2</sub>Et;

D es un enlace covalente simple, doble o triple;

30 E es una cadena lineal, ramificada o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, trifluorometilbutilo, hidroxialquilo, o CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>7</sup> es fenilo, ciclopentilo, fenoxi, clorofenoxi, propoxi o -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

J es hidrógeno, R, C(=O)R, o cualquier grupo que se elimine fácilmente bajo condiciones fisiológicas de manera que R<sup>4</sup> es efectivamente hidrógeno; y

G es H o CH<sub>3</sub>.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico, que comprende un contenedor adaptado para dispensar sus contenidos de una forma medida; y un compuesto en éste, como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

En un aspecto adicional, determinados elementos de los procesos para preparar los compuestos representados por la fórmula anterior y descritos en la presente memoria son nuevos y no evidentes.

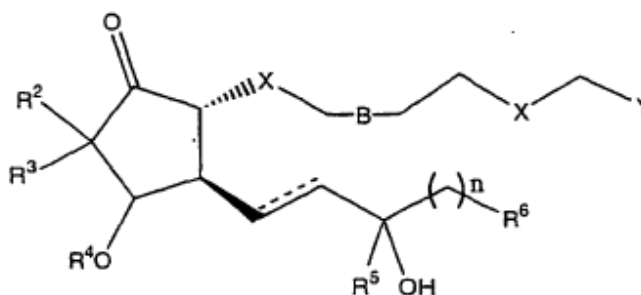
10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores para uso en el tratamiento de la hipertensión ocular o glaucoma en un mamífero.

Descripción Breve de las Figuras de los Dibujos

Los esquemas 1-8 ilustran posibles maneras para preparar los compuestos de la invención.

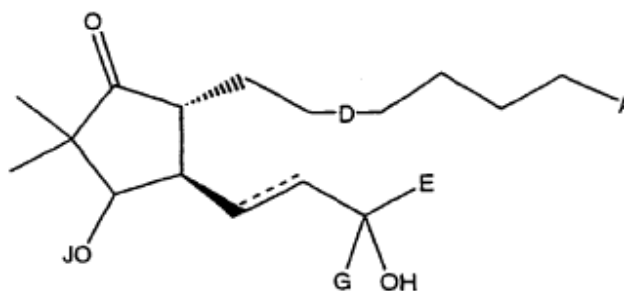
Descripción Detallada de la Invención

15 La presente invención se refiere a derivados del ácido prostanico que son útiles como hipotensores oculares. Los compuestos usados según la presente invención están englobados por la fórmula estructural I siguiente;



**Fórmula I**

Los compuestos que tienen la fórmula estructural II siguiente están excluidos:



**Fórmula II**

20 en la que A es CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me o CO<sub>2</sub>Et;

D es un enlace covalente simple, doble o triple;

E es una cadena lineal, ramificada o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, trifluorometilbutilo, hidroxialquilo, o CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>7</sup> es fenilo, ciclopentilo, fenoxi, clorofenoxi, propoxi o -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

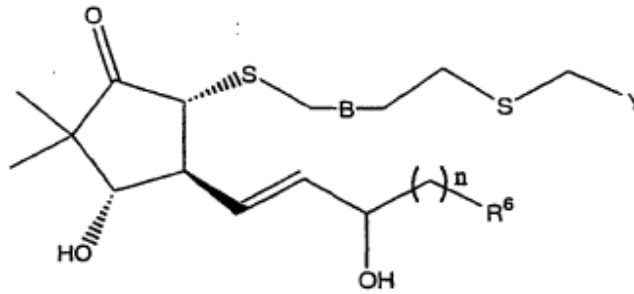
25 J es hidrógeno, R, C(=O)R, o cualquier grupo que se elimine fácilmente bajo condiciones fisiológicas de manera que R<sup>4</sup> es efectivamente hidrógeno; y

G es H o CH<sub>3</sub>.

Tal y como se usan en la presente memoria, los símbolos "Me" y "Et" se refieren a los restos referidos comúnmente como "metilo" y "etilo" por los expertos en la técnica.

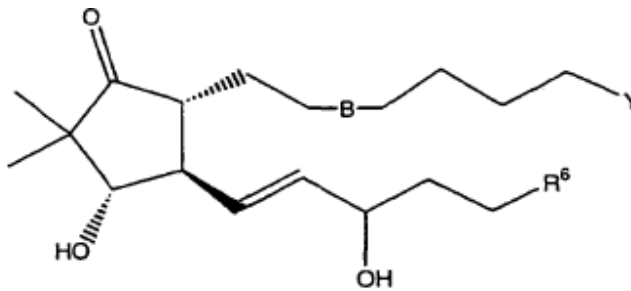
5 En otros compuestos relacionados con la Fórmula I y la Fórmula II, A es CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> es cualquier grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 3 a 6 carbonos.

Un grupo preferido incluye los compuestos que tienen la fórmula III:



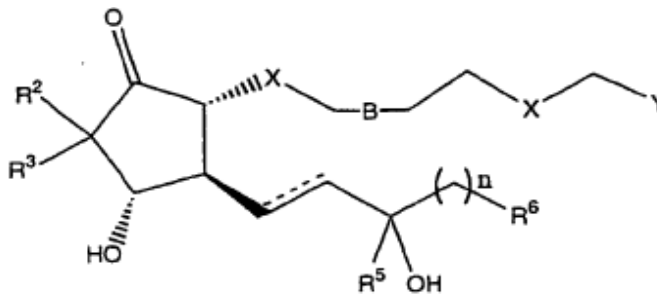
Fórmula III

Otro grupo preferido incluye los compuestos que tienen la fórmula IV:



Fórmula IV

Otro grupo preferido incluye los compuestos que tienen la fórmula V:



Fórmula V

15 en la que al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no es metilo.

En las fórmulas anteriores los sustituyentes y símbolos son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

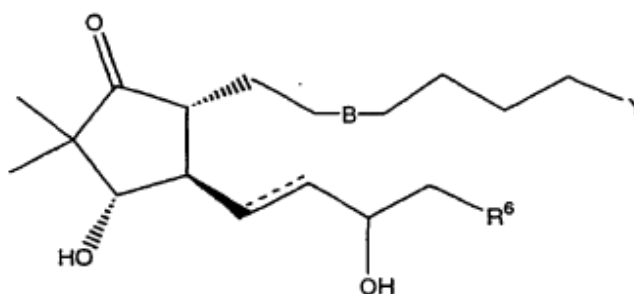
En las formulas anteriores:

Preferiblemente Y es cualquier sal farmacéuticamente aceptable de CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>R. Más preferiblemente, Y es CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>Me.

Preferiblemente n es 2.

5 Preferiblemente, R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>3-10</sub>, que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R. Más preferiblemente, R<sup>6</sup> es fenilo, naftilo, benzofuranilo, o benzotienilo, que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R. Los más preferido es 3-clorobenzotien-2-ilo.

Otro grupo preferido incluye los compuestos que tienen la fórmula XIII:



10

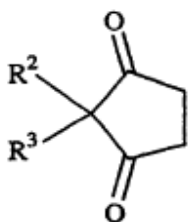
Fórmula XIII

en la que B representa un enlace simple o doble;

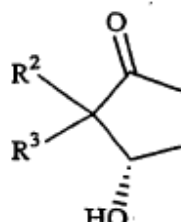
y R<sup>6</sup> es naftilo, benzofuranilo, o benzotienilo, que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R.

15 En otro aspecto de esta invención, determinados elementos del método para preparar los compuestos de la invención son nuevos y no evidentes. Uno de dichos elementos nuevos y no evidentes es la aplicación del uso de la levadura de panadero como un agente reductor como indican Brooks y colaboradores (Brooks, *et al.*, "Asymmetric Microbial Reduction of Prochiral 2,2-Disubstituted Cycloalkanediones", *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3223-3232) en la síntesis de los compuestos de esta invención. La levadura de panadero se usa para llevar a cabo una reducción asimétrica de un compuesto de fórmula VII, que es una 2,2-dialquilciclopentano-1,3-diona, a un compuesto de fórmula VIII, que es una 2,2-dialquil-3(S)-hidroxiciclopentanona. Un compuesto de fórmula VIII se usa entonces para preparar los compuestos de esta invención.

20



Fórmula VI



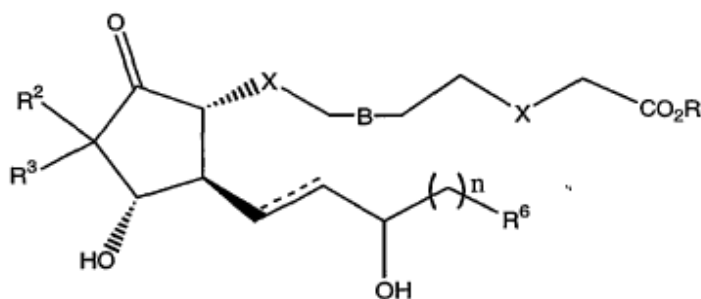
Fórmula VII

25 Los dos grupos alquilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> de los compuestos de fórmula VI y VII, en esta reacción son los mismos que los definidos para los compuestos de Fórmula I anterior. En el caso en el que los dos grupos alquilo sean diferentes, se forma una mezcla de diastereómeros, que puede separarse por métodos de separación convencionales para obtener los productos enantioméricamente puros.

30 La preparación de las 2,2-dialquilciclopentano-1,3-dionas es muy conocida en la técnica. Una manera conveniente por la que puede prepararse una amplia variedad de estos compuestos es por alquilación mediada por base del carbono 2 de la ciclopentano-1,3-diona usando un haluro de alquilo o compuesto equivalente. Este tipo de reacción es muy conocida en la técnica. La preparación de los tres tipos generales de 2,2-dialquilciclopentano-1,3-dionas usando esta reacción de

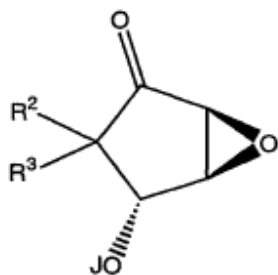
alquilación se ilustra en el Esquema 1. Los compuestos en los que uno de los grupos alquilo es metilo pueden prepararse por una reacción simple de alquilación a partir de 2-metilciclopentan-1,3-diona **1** disponible comercialmente (Ecuación 1). En el caso en el que ninguno de los grupos alquilo en la 2,2-dialquilciclopentan-1,3-diona sea metilo (compuesto **2b**), estos compuestos pueden prepararse a partir de la ciclopentan-1,3-diona por dos reacciones de alquilación consecutivas (Ecuación 2). En el caso en el que los dos grupos alquilo en la 2,2-dialquilciclopentan-1,3-diona sean el mismo, estas reacciones de alquilación pueden llevarse a cabo en un procedimiento en un único recipiente. En el caso en el que los dos grupos alquilo formen un compuesto cíclico que incorpora C<sub>2</sub> de la ciclopentanona en el anillo, conocido de otra forma como espirocetona, estos compuestos pueden prepararse usando un dihaloalcano o compuesto equivalente para llevar a cabo una alquilación intermolecular seguido de una alquilación intramolecular (Ecuación 3), que podría llevarse a cabo en un proceso de un único recipiente o dos. Los expertos en la técnica reconocerán que hay muchas maneras de preparar 2,2-dialquilciclopentan-1,3-dionas y las reacciones del Esquema 1 se incluyen para ilustrar que estos compuestos pueden prepararse u obtenerse fácilmente por los expertos en la técnica.

En otro aspecto nuevo y no evidente de esta invención, los compuestos de la invención representados por la Fórmula VIII se preparan por un proceso que comprende las etapas siguientes:

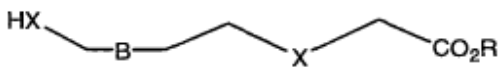


Fórmula VIII

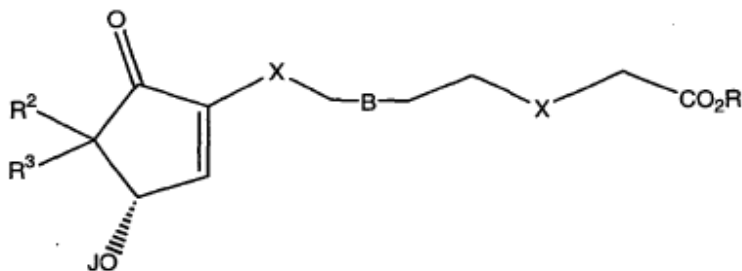
i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IX con un compuesto de Fórmula X en presencia de una base adecuada para formar un compuesto de Fórmula XI;



Fórmula IX



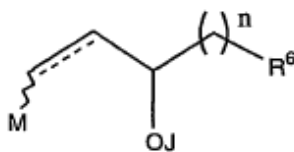
Fórmula X



Fórmula XI

ii) acoplar un compuesto de Fórmula XI con un compuesto de Fórmula XII; y





Fórmula XII

iii) eliminar los grupos protectores y separar los diastereómeros para obtener los productos deseados;

5 en la que las cuñas sombreadas indican la configuración  $\alpha$  (abajo), los triángulos llenos indican la configuración  $\beta$  (arriba) y las líneas onduladas indican la conformación cis (Z) o trans (Z);

n es 0-6;

B es un enlace covalente simple, doble o triple;

J es un grupo protector que puede eliminarse fácilmente para formar el grupo hidróxido respectivo sin afectar al resto de la molécula;

10 R es alquilo  $C_{1-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$ ;

$R^2$  y  $R^3$  son alquilo  $C_{1-6}$  lineal que puede ser el mismo o diferente y pueden estar unidos entre sí de manera que formen un anillo que incorpora el carbono al que están unidos comúnmente;

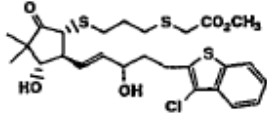
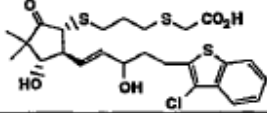
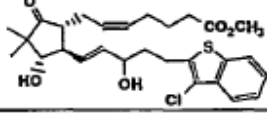
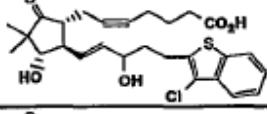
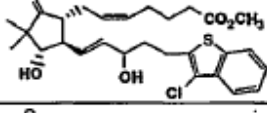
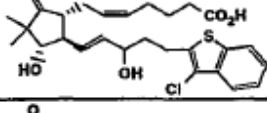
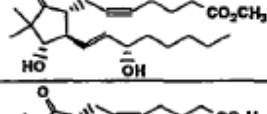
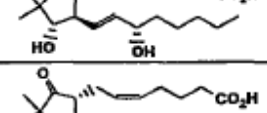
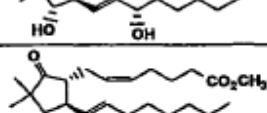
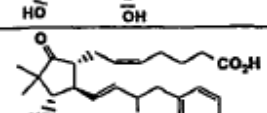
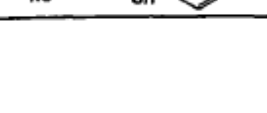
X es S u O; y

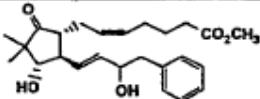
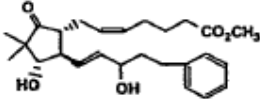
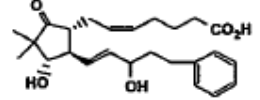
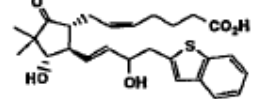
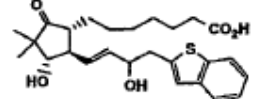
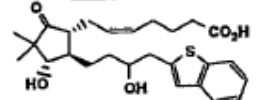
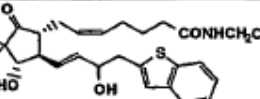
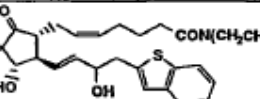
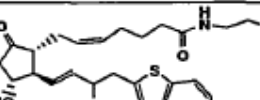

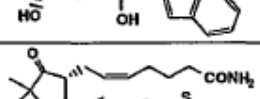
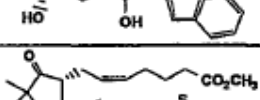
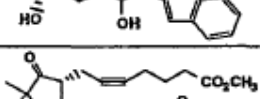
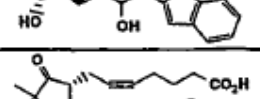
M es un grupo que comprende uno o más átomos de metales.

15 Todos los compuestos englobados por esta invención pueden prepararse usando los métodos descritos anteriormente suplementados por métodos conocidos por los expertos en la técnica. La síntesis de varios compuestos de la invención se ilustra en los Esquemas 2-7. Estos Esquemas que están incluidos en la presente memoria son meramente ilustrativos. Aunque hay varias maneras por las que la reducción de los compuestos de Fórmula VI en Fórmula VII podría incorporarse en la síntesis de estos compuestos, una manera conveniente para esto se muestra en el Esquema 2. En este Esquema, el compuesto **2** es un compuesto de Fórmula VI y el compuesto **3** es un compuesto de Fórmula VII. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que hay muchas maneras por las que la reducción podría usarse para preparar los compuestos de esta invención.

20

Tabla 1

Estructura	Diastereómero de bajo Rf	Diastereómero de alto Rf
	21	22
	23	24
	34	35
	36	37
	38	39
	40	41
	42	
	43	
	44	
	45	
	46	47

	48	49
	50	51
	52	53
	54	55
	56	57
	58	59
	60	61
	62	63
	64	65
	66	67
	68	69
	70	71
	72	73
	74	75

Los compuestos nombrados a continuación, e ilustrados en la Tabla 1, son representantes especialmente preferidos de los compuestos de la presente invención:

éster metílico del ácido (3-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético (**21, 22**);

5 ácido (3-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético (**23, 24**);

éster metílico del ácido (Z)-7-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (**34, 35**);

10 ácido (Z)-7-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (**36, 37**);

éster metílico del ácido (Z)-7-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**38, 39**);

ácido (Z)-7-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**40, 41**);

15 éster metílico del ácido 7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (**42**)

ácido 7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (**43**)

ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**44**)

20 éster metílico del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**45**)

ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**46, 47**)

éster metílico del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**48, 49**)

25 éster metílico del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**50, 51**)

ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**52, 53**)

ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**54, 55**)

30 ácido 7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**56, 57**)

ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**58, 59**)

etilamida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**60, 61**)

35 dietilamida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**62, 63**)

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**64, 65**)

40 (3*S*,4*R*,5*R*)-4-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-5-[(Z)-6-(1-*H*-tetrazol-5-il)-hex-2-enil]-ciclopentanona (**66, 67**)

amida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**68, 69**)

éster metílico del ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-((E)-4-Benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (70, 71)

éster metílico del ácido 7-[(1R,4S,5R)-5-((E)-4-Benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (72, 73)

5 ácido 7-[(1R,4S,5R)-5-((E)-4-Benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (74, 75)

10 Pueden prepararse composiciones farmacéuticas combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según la presente invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de éste, como un ingrediente activo, con excipientes farmacéuticos oftálmicamente aceptables convencionales y por preparación de formas de dosificación unitarias adecuadas para uso ocular tópico. La cantidad terapéuticamente eficaz es típicamente entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 5% (p/v), preferiblemente aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0% (p/v) en formulaciones líquidas.

15 Para aplicación oftálmica, preferiblemente se preparan disoluciones usando una disolución salina fisiológica como un vehículo principal. El pH de dichas disoluciones oftálmicas debe mantenerse preferiblemente entre 6,5 y 7,2 con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

20 Los conservantes preferidos que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, pueden usarse varios vehículos preferidos en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no están limitados a, polivinil alcohol, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de la tonicidad según se necesite o sea conveniente. Éstos incluyen, pero no están limitados a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

25 Pueden usarse varios tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Según esto, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según se necesite.

De manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para uso en la presente invención incluye, pero no está limitado a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

30 Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. El agente quelante preferido es edentato disodio, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en lugar de o conjuntamente con éste.

Los ingredientes se usan habitualmente en las cantidades siguientes:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
35	ingrediente activo	aproximadamente 0,001-5
	conservante	0-0,10
	vehículo	0-40
	ajustador de la tonicidad	1-10
	tampón	0,01-10
40	ajustador del pH	c.s. pH 4,5-7,5
	antioxidante	según se necesite
	tensioactivo	según se necesite
	agua purificada	según se necesite para hacer 100%

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección que se va a tratar; la selección de la dosis apropiada se encuentra dentro del conocimiento del experto en la técnica.

Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se envasan convenientemente en formas adecuadas para aplicación medida, tales como en contenedores equipados con un gotero, para facilitar la aplicación en el ojo. Los contenedores adecuados para la aplicación en gotas están hechos habitualmente de material plástico adecuado inerte, no tóxico y generalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 ml de disolución.

### Ejemplos Sintéticos

Los métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran adicionalmente por los Ejemplos no limitativos siguientes, que se resumen en los esquemas de reacción de las Figuras 1-7 en las que los compuestos se identifican por el mismo designador tanto en los Ejemplos como en la Figuras.

**2-Alquil-ciclopentano-1,3-diona (1a).** Una mezcla de 1,3-ciclopentanodiona (89,4 mmoles, Aldrich), I-R<sup>2</sup> (96,4 mmoles, Aldrich) y KOH (5,097 g, 90,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (25 mL)/dioxano (75 mL) se calienta a reflujo. Después de 5 h, se añade una disolución de KOH (2 g) y I-R<sup>2</sup> (2 mmoles) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y después de otras 3 h a reflujo, la disolución se deja con agitación a temperatura ambiente toda la noche. Por la mañana, la reacción se continúa por adición de una disolución de KOH (2 g) y I-R<sup>2</sup> (2,4 mmoles) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y se calienta a reflujo. Después de 4 h, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se extrae con éter (1 x 100 mL, 3 x 75 mL). Los extractos de éter combinados se evaporan, el residuo se combina con HCl (50 mL, 10%) y la mezcla resultante se pone en un baño de aceite a 120°C hasta que se observa la ebullición (aprox. 15 min). La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se neutraliza por adición de disolución de NaHCO<sub>3</sub> (150 mL, saturada) y la mezcla resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 75 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora para dejar un aceite marrón que se usa directamente en la etapa siguiente.

**2-Alquil-2-metil-ciclopentano-1,3-diona (2a).** Una mezcla de 2-metil-1,3-ciclopentanodiona (10,025 g, 89,4 mmoles, Aldrich), I-R<sup>2</sup> (96,4 mmoles, Aldrich) y KOH (5,097 g, 90,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (25 mL)/dioxano (75 mL) se calienta a reflujo. Después de 5 h, se añade una disolución de KOH (2 g) y I-R<sup>2</sup> (2 mmoles) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y después de otras 3 h a reflujo, la disolución se deja con agitación a temperatura ambiente toda la noche. Por la mañana, la reacción se continúa por adición de una disolución de KOH (2 g) y I-R<sup>2</sup> (2,4 mmoles) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y se calienta a reflujo. Después de 4 h, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se extrae con éter (1 x 100 mL, 3 x 75 mL). Los extractos de éter combinados se evaporan, el residuo se combina con HCl (50 mL, 10%) y la mezcla resultante se pone en un baño de aceite a 120°C hasta que se observa la ebullición (aprox. 15 min). La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se neutraliza por adición de disolución de NaHCO<sub>3</sub> (150 mL, saturada) y la mezcla resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 75 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora para dejar un aceite marrón que se usa directamente en la etapa siguiente.

**2,2-Dialquil-metil-ciclopentano-1,3-diona (2b).** Una mezcla de 2-alkil-1,3-ciclopentanodiona **1a** (89,4 mmoles, Aldrich), I-R<sup>3</sup> (96,4 mmoles, Aldrich) y KOH (5,097 g, 90,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (25 mL)/dioxano (75 mL) se calienta a reflujo. Después de 5 h, se añade una disolución de KOH (2 g) y I-R<sup>3</sup> (2 mmoles) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y después de otras 3 h a reflujo, la disolución se deja con agitación a temperatura ambiente toda la noche. Por la mañana, la reacción se continúa por adición de una disolución de KOH (2 g) y I-R<sup>3</sup> (2,4 mmoles) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y se calienta a reflujo. Después de 4 h, la mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se extrae con éter (1 x 100 mL, 3 x 75 mL). Los extractos de éter combinados se evaporan, el residuo se combina con HCl (50 mL, 10%) y la mezcla resultante se pone en un baño de aceite a 120°C hasta que se observa la ebullición (aprox. 15 min). La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se neutraliza por adición de disolución de NaHCO<sub>3</sub> (150 mL, saturada) y la mezcla resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 75 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora para dejar un aceite marrón que se usa directamente en la etapa siguiente.

**Espiro[2,4]heptano-4,7-diona (2c).** Una mezcla de 2-alkil-1,3-ciclopentanodiona **1a** (89,4 mmoles, Aldrich), 1,2-dibromoetano (120 mmoles, Aldrich) y KOH (5,097 g, 90,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (25 mL)/dioxano (75 mL) se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla se deja enfriar y el producto crudo se extrae con éter (1 x 100 mL, 3 x 75 mL). Los extractos de éter combinados se evaporan, el residuo se combina con HCl (50 mL, 10%) y la mezcla resultante se pone en un baño de aceite a 120°C hasta que se observa la ebullición (aprox. 15 min). La mezcla se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se neutraliza por adición de disolución de NaHCO<sub>3</sub> (150 mL, saturada) y la mezcla resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 75 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora para dejar un aceite marrón que se usa directamente en la etapa siguiente.

**2,2-Dimetil-ciclopentano-1,3-diona (2).** Se siguió el procedimiento publicado. (Agosta, W.C.; Smith, A.B., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3856). Una mezcla de 2-metil-1,3-ciclopentanodiona (10,025 g, 89,4 mmoles, Aldrich), yoduro de metilo (6,0 mL, 96,4 mmoles, Aldrich) y KOH (5,097 g, 90,8 mmoles) en H<sub>2</sub>O (25 mL)/dioxano (75 mL) se calentó a reflujo. Después

de 5 h, se añadió una disolución de KOH (2 g) y MeI (2,4 mL) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y después de otras 3 h a reflujo, la disolución se dejó con agitación a temperatura ambiente toda la noche. Por la mañana, la reacción se continuó por adición de una disolución de KOH (2 g) y MeI (2,4 mL) en H<sub>2</sub>O (5 mL)/dioxano (15 mL) y se calentó a reflujo. Después de 4 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se extrajo con éter (1 x 100 mL, 3 x 75 mL). Los extractos de éter combinados se evaporaron, el residuo se combinó con HCl (50 mL, 10%) y la mezcla resultante se puso en un baño de aceite a 120°C hasta que se observó la ebullición (aprox. 15 min). La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se neutralizó por adición de disolución de NaHCO<sub>3</sub> (150 mL, saturada) y la mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 75 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dejar un aceite marrón (10,474 g, 83 mmoles, 93%) que se usó directamente en la etapa siguiente.

10 **(S)-3-Hidroxi-2,2-dimetil-ciclopentanona (3)**. Se siguió el procedimiento publicado. (Brooks, D.W.; Hornoz, M.; Grothaus, P.G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3223). Una disolución a 35°C (temperatura interna) de D-glucosa (106,73 g, 592 mmoles, Aldrich) en H<sub>2</sub>O (690 mL) en un Erlenmeyer de 4 L se trató con levadura de panadero (71,065 g, Fleischmann). La mezcla se dejó fermentar durante 2 h y se añadió 2,2-dimetil-ciclopentano-1,3-diona (**2**) (7,316 g, 58 mmoles).

15 La mezcla se agitó durante 48 h y se filtró a través de celite, lavando con aproximadamente 1 L de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La filtración fue difícil debido a la consistencia espesa de la levadura y ayudó el añadir continuamente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la mezcla y raspar la parte superior de la capa de celite con una espátula. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se añadieron 100 mL de disolución salina concentrada y las capas se separaron. Se añadió disolución salina concentrada (400 mL) a la capa acuosa y la disolución resultante se extrajo adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 500 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dejar un aceite amarillo. La cromatografía flash (11 x 5 cm, 20% EtOAc/hexs→25%→30%→40%→50%) proporcionó el alcohol **3** (2,435 g, 19 mmoles, 33%).

20 El exceso enantiomérico de **3** se ensayó por <sup>1</sup>H RMN del éster de Mosher correspondiente que se preparó por tratamiento del alcohol **3** (11 mg, 0,09 mmoles) en dicloroetano (0,3 mL, Aldrich) con piridina (27 µL, 0,33 mmoles, Aldrich) y cloruro del ácido (*R*)-α-metoxi-α-trifluorometilfenilacético (58 µL, 0,31 mmoles, Fluka). La mezcla se agitó toda la noche y se repartió entre agua (10 mL) y éter (10 mL). La capa de éter se lavó con 1 M HCl (10 mL) y disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El análisis de <sup>1</sup>H RMN se hizo en el éster crudo.

30 **(S)-3-(terc)-Butil-dimetil-silaniloxi-2,2-dimetil-ciclopentanona (4)**. Una disolución de alcohol **3** (520 mg, 4,1 mmoles) y 2,6-lutidina (0,56 mL, 4,8 mmoles, Aldrich) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,0 mL, Aldrich) se trató con TBSOTf (1,0 mL, 4,3 mmoles, Aldrich). Después de 5,5 h, se añadió disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (20 mL) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con 20 mL cada uno de 1M HCl, disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y disolución salina concentrada y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía flash (5 x 5 cm, 10% Et<sub>2</sub>O/pentano) proporcionó el éter TBS **4** (698 mg, 2,9 mmoles, 70%).

35 **(S)-3-(terc)-Butil-dimetil-silaniloxi-2,2-dimetil-5-fenilselanil-ciclopentanona (5)**. Una disolución del éster TBS **4** (1,496 g, 6,2 mmoles) en THF (2 mL, Aldrich) se añadió gota a gota a una disolución a -78°C de LDA (4,9 mL, 7,3 mmoles, 1,5 M/ciclohexano, Aldrich) en THF (22 mL, Aldrich), lavando con 2 mL de THF. Después de 15 min, se añadió rápidamente una disolución de PhSeCl (1,424 g, 7,24 mmoles, Aldrich) en THF (2 mL) con una cánula, lavando con 2 mL de THF. La disolución se agitó durante 10 min y se repartió entre 50 mL de 0,5 M HCl y 75 mL de éter. La capa de éter se lavó con 30 mL cada uno de agua, disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada y disolución salina concentrada y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía flash (2% EtOAc/hexs→4%) proporcionó seleniuro de fenilo **5** (1,641 g, 4,1 mmoles, 67%) junto con 476 mg de fracciones mixtas que contenían una impureza con R<sub>f</sub> menor.

40 **(S)-3-(terc)-Butil-dimetil-silaniloxi-5,5-dimetil-ciclopent-2-enona (6)**. Una disolución del seleniuro **5** (1,641 g, 4,1 mmoles) y piridina (0,62 mL, 7,7 mmoles, Aldrich) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL, Aldrich) se trató con H<sub>2</sub>O (1 mL) y 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,1 mL, Aldrich). La mezcla se agitó durante 30 min y se repartió entre 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 25 mL de disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. La capa acuosa se extrajo con 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se lavó con 1 M HCl (2 x 25 mL) y disolución salina concentrada (50 mL). La disolución se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dejar un aceite naranja. La cromatografía flash (6 x 4 cm, 10% éter/pentano) proporcionó la enona **6** (572 mg, 2,4 mmoles, 5,9%).

50 **Éster metílico del ácido (3-mercapto-propilsulfanil)-acético (8)**. Una disolución enfriada en hielo de 1,3-ditiano (2,0 mL, 19,9 mmoles) en THF (40 mL) se trató con NaH (819 mg, 20,5 mmoles). Después de 30 min, se añadió bromoacetato de metilo (1,9 mL, 20,0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente. La reacción se paró por adición de MeOH y 50 mL de 1 M HCl. La mezcla se extrajo con éter (2 x 50 mL) y la disolución de éter combinada se lavó con disolución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL) y disolución salina concentrada (50 mL) y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (10-15% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 971 mg (5,38 mmoles, 27%) del tiol.

**Éster metílico del ácido {3-[(S)-3-(terc)-Butil-dimetil-silaniloxi]-4,4-dimetil-5-oxo-ciclopent-1-enilsulfanil]-propilsulfanil}-acético (10)**. Una disolución de la enona **6** (156 mg, 0,65 mmoles) en MeOH (4,3 mL) se trató con 30%

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0,21 mL) y 1 M NaOH (32 µL). Después de 4 h, se añadieron 20 mL de disolución de cloruro de amonio saturada y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La disolución de diclorometano combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó en vacío.

5 Una disolución del tiol **8** (110 mg, 0,61 mmoles) en diclorometano (3 mL) se añadió al epóxido crudo (**9**) con cánula, lavando con 1,2 mL. Se añadió alúmina básica (628 mg) y la mezcla se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó y la purificación del residuo por cromatografía flash en gel de sílice (15% acetato de etilo/hexano) proporcionó 129 mg (0,31 mmoles, 48%) de la enona acoplada (**10**).

10 **(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (12)**. A una disolución enfriada en hielo de 10,0 g (47,0 mmoles) de ácido 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (**11**) en 200 mL de THF se añadieron 47 mL de LiAlH<sub>4</sub> (47 mmoles, 1 M/THF). Después de 3 h, la reacción se paró por adición de MeOH (aprox. 40 mL). Los volátiles se evaporaron y el residuo se trató con 50 mL de 1 M HCl. Después de agitar durante 10 min, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL). La disolución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (10-20% acetato de etilo/hexano) proporcionó 4,32 g (21,6 mmoles, 46%) del alcohol (**12**).

15 **3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-carbaldehído (13)**. Una disolución del alcohol **12** (4,32 g, 21,6 mmoles) en 40 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con tamices moleculares de 4A, NMO (3,81 g, 32,5 mmoles) y TPAP (381 mg, 1,08 mmoles). La reacción se agitó durante 10 min y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (2% acetato de etilo/hexano) proporcionó 3,52 g (18,3 mmoles, 84%) del aldehído (**13**).

20 **Éster metílico del ácido (E)-3-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-acrílico (14)**. Una disolución de 3,52 g (18,3 mmoles) de **13** en 50 mL de tolueno se trató con metil(trifenilfosfoaniliden)acetato (7,48 g, 21,9 mmoles). Después de 4 h, se añadió disolución de NaHCO<sub>3</sub> saturada (50 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 mL). La disolución de acetato de etilo combinada se lavó con disolución salina concentrada (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (5% acetato de etilo/hexano) proporcionó 3,60 g (14,6 mmoles, 80%) del enoato (**14**).

25 **Éster metílico del ácido 3-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-propiónico (15)**. Una disolución de 3,60 g (14,6 mmoles) de **14** en 50 mL de THF se trató con catalizador de Wilkinson (3,35 g, 3,62 mmoles). La mezcla se agitó bajo 1 atm de H<sub>2</sub> durante 18 h y se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (0-2% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 3,63 g (14,3 mmoles, 99%) del éster saturado (**15**).

30 **3-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-propan-1-ol (16)**. Una disolución enfriada en hielo de 3,63 g (14,3 mmoles) de **15** en 60 mL de éter se trató con LiBH<sub>4</sub> (621 mg, 28,5 mmoles) y metanol (2 mL). Después de 30 min, se añadieron 30 mL de disolución 0,5 M de NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL) y la disolución de acetato de etilo combinada se lavó con disolución salina concentrada (50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (5-20% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 2,57 g (11,3 mmoles, 79%) del alcohol (**16**).

35 **3-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-propionaldehído (17)**. Una disolución a -78<sup>o</sup>C de cloruro de oxalilo (1,73 g, 13,6 mmoles) en diclorometano (20 mL) se trató con DMSO (20 mL). Después de 5 min, se añadió una disolución del alcohol **16** (2,57 g, 11,3 mmoles) en diclorometano (20 mL). Después de otros 15 min, se añadió trietilamina (7,1 mL, 50,6 mmoles). La reacción se agitó a -78<sup>o</sup>C durante 5 min y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadieron 100 mL de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 60 mL). La disolución de diclorometano combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (10% acetato de etilo/hexano) proporcionó 2,11 g (9,4 mmoles, 83%) del aldehído (**17**).

40 **5-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-pent-1-in-3-ol (18)**. Una disolución del aldehído **17** (2,11 g, 9,4 mmoles) en 15 mL de THF se añadió a una disolución de bromuro de etilmagnesio (28,2 mL, 14,1 mmoles, 0,5 M THF) a 0<sup>o</sup>C. Después de 1,5 h, se añadió disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (75 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La disolución de acetato de etilo combinada se lavó con disolución salina concentrada (50 mL) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (5-20% acetato de etilo/hexano) proporcionó 2,20 g (8,78 mmoles, 93%) del alcohol (**18**).

50 **terc-Butil-{1-[2-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-etil]-prop-2-iniloxi}-dimetil-silano (19)**. Una disolución del alcohol **18** (2,20 g, 8,78 mmoles) en diclorometano (15 mL) se trató con DMAP (215 mg, 1,8 mmoles), TBSCI (1,59 g, 10,5 mmoles) y trietilamina (1,8 mL, 13,2 mmoles). La reacción se agitó durante 24 h y se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturada (50 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y la disolución de diclorometano combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (4% acetato de etilo/hexano) proporcionó 3,06 g (6,4 mmoles, 73%) del alcohol protegido (**19**).



Éster metílico del ácido (3-((1*R*,4*S*,5*S*)-4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-[(*E*)-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-pent-1-enil]-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético (20). Una disolución del alquino **19** (105 mg, 0,28 mmoles) en THF (1,2 mL) se trató con hidruro del cloruro de bis(ciclopentadienil)circonio (91 mg, 0,35 mmoles). La reacción se agitó durante 30 min, se enfrió hasta -78°C y se trató con metil litio (0,46 mL, 0,64 mmoles, 1,4 M en éter). Después de 10 min, se añadió con cánula una disolución pre enfriada (-78°C) de 2-tienilcianocuprato de litio (1,3 mL, 0,33 mmoles, 0,25 M en THF). La reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió con cánula la enona **10** (61 mg, 0,15 mmoles) en 0,2 mL de THF, lavando con 0,2 mL de THF. Después de 1 h, la reacción se paró por adición de 20 mL de disolución de cloruro de amonio saturada/hidróxido de amonio concentrado 1:1. La mezcla se agitó durante 45 min y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La disolución de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 51 mg (0,064 mmoles, 43%) del producto acoplado (**20**).

Éster metílico del ácido (3-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético (**21**, **22**). Una disolución de **20** (51 mg, 0,064 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (1,6 mL) se trató con HF-piridina (0,26 mL). La reacción se agitó durante 24 h y se paró por adición de 15 mL de disolución de bicarbonato de sodio saturada. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL) y la disolución de diclorometano combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en capa fina preparativa en gel de sílice (40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 12 mg (0,023 mmoles, 71%) de cada diastereómero.

ácido (3-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético (**23**, **24**). Se añadió esterasa de hígado de conejo (9 mg) a una disolución del éster de menor R<sub>f</sub> **21** (11 mg, 0,021 mmoles) en tampón fosfato pH 7,2 (0,5 mL)/CH<sub>3</sub>CN (0,1 mL). La mezcla se agitó toda la noche y se añadieron 10 mL de 0,5 M HCl junto con unos pocos mL de disolución salina concentrada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y la disolución de acetato de etilo combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (3-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 4 mg (0,0078 mmoles, 37%) del ácido (**23**). 300 MHz <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,73 (2 H, d, J = 8,4 Hz) 7,4-7,3 (2 H, m) 5,9-5,8 (1 H, m) 5,8-5,7 (1 H, m) 4,4-4,3 (1 H, m) 3,63 (1 H, d, J = 9,7 Hz) 3,21 (2 H, s) 3,1-2,4 (11 H, m superpuesto) 2,1-1,7 (4 H, m superpuesto) 1,12 (3 H, s) 1,03 (3 H, s).

El éster de mayor R<sub>f</sub> se hidrolizó de manera similar excepto en que se añadió una disolución de esterasa de hígado de conejo (10 mg) en 0,5 mL de tampón fosfato pH 7,2 a una disolución del éster (10 mg, 0,019 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (0,2 mL). La reacción se agitó durante 22 h y se trató y purificó como anteriormente. Esto proporcionó 7 mg (0,013 mmoles, 71%) del ácido (**24**). 300 MHz <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,73 (2 H, d, J = 8,8 Hz) 7,44-7,31 (2 H, m) 5,9-5,8 (1 H, m) 5,8-5,7 (1 H, m) 4,4-4,3 (1 H, m) 3,64 (1 H, d, J = 9,7 Hz) 3,3-2,3 (13 H, m superpuesto) 2,1-1,7 (4 H, m superpuesto) 1,12 (3 H, s) 1,03 (3 H, s).

#### ***terc*-Butil-hex-5-iniloxi-dimetil-silano (26).**

#### **7-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-hept-2-in-1-ol (27).**

Éster 7-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-hept-2-inílico del ácido acético (**28**). Una disolución de 7-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-hept-2-in-1-ol **27** (4,507 g, 21 mmoles) en piridina (20 mL) se trató con anhídrido acético (3,0 mL, 31,8 mmoles). Después de 18 h, el disolvente se evaporó y el residuo se co-evaporó con tolueno. El residuo se usó directamente en la etapa siguiente.

Ácido 7-acetoxi-hept-5-inoico (**29**). Una disolución de **28** crudo en acetona (100 mL) se trató con Reactivo de Jones (18,0 mL, 41,4 mmoles, 2,3 M). La mezcla se calentó y por lo tanto se enfrió con un baño de hielo. Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadieron 10 mL de isopropil alcohol y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 min. La mezcla todavía tenía un color marrón de manera que se añadieron otros 10 mL de isopropil alcohol. Después de otros 15 min, el color no había cambiado de manera que la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre 100 mL de éter y 100 mL de disolución de cloruro de amonio saturada. La capa acuosa se extrajo con 100 mL de éter y la disolución de éter combinada se lavó con disolución salina concentrada y se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dejar un aceite amarillo (6,333 g) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Éster metílico del ácido 7-hidroxi-hept-5-inoico (**30**). El ácido crudo **29** (6,333 g) se trató con una disolución al 1% de cloruro de acetilo en metanol (60 mL). Después de 16 h, se añadió bicarbonato de sodio (1,966 g, 23,4 mmoles). La mezcla se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró a través de celite y se evaporó en vacío. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (30-40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó éster metílico del ácido 7-hidroxi-hept-5-inoico **30** (3,022 g, 19,3 mmoles, 92% de 7-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-hept-2-in-1-ol **27**).

Éster metílico del ácido 7-yodo-hept-5-inoico (**31**). Una disolución de **30** (1,347 g, 8,6 mmoles) en 5 mL de diclorometano se añadió a una mezcla de trifetilfosfina (2,725 g, 10,4 mmoles), imidazol (726 mg, 10,7 mmoles) y yodo (2,602 g, 10,3 mmoles) en 34 mL de diclorometano, lavando con 5 mL de diclorometano. Después de 40 min, el

diclorometano se evaporó en vacío hasta unos pocos mL y la mezcla resultante se filtró a través de alúmina básica, lavando con 10% acetato de etilo/hexanos. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1,878 g (7,1 mmoles, 83%) del yoduro de propargilo.

5 **terc-Butil-[(E)-1-[2-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-etil]-3-yodo-aliloxi]-dimetil-silano (32)**. Una disolución del alquino **19** (5,547 g, 15,2 mmoles) en diclorometano (50 mL) se trató con Cp<sub>2</sub>ZrHCl (5,794 g, 22,5 mmoles). La reacción se agitó durante 45 min y se añadió N-yodosuccinimida (4,966 g, 22,1 mmoles). Después de 15 min, se añadió disolución de bicarbonato de sodio saturada (200 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). La disolución de diclorometano combinada se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (0-5% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6,608 g (13,1 mmoles, 86%) del yoduro de vinilo (**32**).

10 **Éster metílico del ácido 7-[(1R,4S,5R)-4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-5-[(E)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-pent-1-enil]-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (33)**. Una disolución a -78°C del yoduro **32** (675 mL, 1,34 mmoles) en THF (2,0 mL) se trató con *terc*-butil litio (1,73 mL, 2,94 mmoles, 1,7 M/pentano). La mezcla roja oscura se agitó durante 25 min y se añadió dimetilcinc (0,80 mL, 1,6 mmoles, 2 M/tolueno). La disolución se agitó a 0°C durante 15 min y se volvió a enfriar hasta -78°C. En este momento, se añadió una disolución de la enona **6** (208 mg, 0,87 mmoles) en THF (1,0 mL) durante 2 h con bomba de jeringa, lavando con 0,5 mL de THF. Después de 30 min, se añadió HMPA (1,34 mL, destilado de CaH<sub>2</sub>) seguido de una disolución del yoduro de propargilo **31** (1,286 g, 4,83 mmoles) en THF (1,0 mL). La disolución se agitó en un baño a -40°C toda la noche y se añadieron 20 mL de disolución de cloruro de amonio saturada y 10 mL de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano (20 mL) y acetato de etilo (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (5-10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 198 mg (0,27 mmoles, 31%) de **33**.

25 **éster metílico del ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (34, 35)**. Una disolución de **33** (198 mg, 0,27 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (6,5 mL) se trató con HF-piridina (1,2 mL). La reacción se agitó durante 3 h y se añadió una disolución de bicarbonato de sodio saturada (120 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL) y la disolución de diclorometano combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (50% acetato de etilo/hexano) seguida de TLC preparativa (55% acetato de etilo/hexano) proporcionó 55 mg (0,11 mmoles, 41%) del diastereómero menos polar (**34**) y 51 mg (0,10 mmoles, 37%) del diastereómero más polar (**35**).

30 **ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (diastereómero con bajo R<sub>f</sub>, 36)**. Una disolución de **34** (9 mg, 0,017 mmoles) y esterasa de hígado de conejo (1 mg) en tampón fosfato pH 7,2 (2 mL)/CH<sub>3</sub>CN (0,1 mL) se agitó durante 17 h. La mezcla se coevaporó con CH<sub>3</sub>CN para eliminar el agua y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (3-7% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 8 mg (0,016 mmoles, 93%) del ácido (**36**).

35 **ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (diastereómero con alto R<sub>f</sub>, 37)**. Una disolución de **35** (12 mg, 0,023 mmoles) y esterasa de hígado de conejo (1 mg) en tampón fosfato pH 7,2 (2 mL)/CH<sub>3</sub>CN (0,1 mL) se agitó durante 17 h. La TLC mostró la presencia de material de partida, de manera que se añadieron otros 2 mg de la esterasa. Después de agitar durante otras 24 h, la reacción se completó. El tratamiento y purificación como anteriormente para **36** proporcionó 8 mg (0,016 mmoles, 69%) del ácido (**37**).

40 **éster metílico del ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (diastereómero con bajo R<sub>f</sub>, 38)**. Se añadió etanol (95%, 2,5 mL) a NiCl<sub>2</sub> (50 mg, 0,39 mmoles) y NaBH<sub>4</sub> (7 mg, 0,19 mmoles). La mezcla negra resultante se agitó durante 5 min y se añadió etilendiamina (41 µL, 0,61 mmoles). Después de 15 min, se añadió una disolución del alquino **34** (40 mg, 0,07 mmoles) en 0,5 mL de etanol al 95%, lavando con 0,5 mL de etanol. El matraz se purgó con H<sub>2</sub> y se dejó con agitación bajo 1 atm de H<sub>2</sub> durante 22 h. La mezcla se filtró a través de celite y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (55% acetato de etilo/hexanos) para proporcionar 17 mg (0,032 mmoles, 43% del alqueno (**38**)).

**éster metílico del ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (diastereómero con alto R<sub>f</sub>, 39)**. Se siguió el mismo procedimiento que para **36** para proporcionar 17 mg (0,032 mmoles, 41%) de **39**.

50 **ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (diastereómero con bajo R<sub>f</sub>, 40)**. Se usó el mismo procedimiento que antes para **36** para proporcionar 9 mg (0,018 mmoles, 85%) del ácido **40**. 300 MHz <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 7,73 (2 H, d, J = 8,4 Hz) 7,45-7,30 (2 H, m) 5,8-5,6 (2 H, m) 5,4-5,3 (2 H, m) 4,3-4,1 (1 H, m) 3,57 (1 H, d, J = 9,7 Hz) 3,1-2,9 (2 H, m) 2,5-1,9 (10 H, m) 1,7-1,6 (2 H, m) 1,09 (3 H, s) 0,89 (3 H, s).

ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (diastereómero con alto  $R_f$ , 41). Se usó el mismo procedimiento que antes para 36 para proporcionar 9 mg (0,018 mmoles, 85%) del ácido 41. 300 MHz  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  7,73 (2 H, d, J = 8,8 Hz) 7,45-7,30 (2 H, m) 5,8-5,6 (2 H, m) 5,45-5,30 (2 H, m) 4,3-4,2 (1 H, m) 3,61 (1 H, d, J = 9,7 Hz) 3,1-3,0 (2 H, m) 2,5-1,9 (10 H, m) 1,7-1,6 (2 H, m) 1,10 (3 H, s) 0,90 (3 H, s).

(2-hidroxi-etil)-amida del ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-4-Benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (65). Una disolución del ácido 55 (preparado de manera similar al ácido 41, 7 mg, 0,015 mmoles) en DMF (0,5 mL) se trató con N-hidroxisuccinimida (6,9 mg, 0,056 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI, 20,7 mg, 0,11 mmoles). Después de agitar durante 7 h, se añadió 2-aminoetanol (5  $\mu\text{L}$ , 0,083 mmoles) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 16 h. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó con agua (3 x 50 mL) y disolución salina concentrada (50 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (5% metanol/diclorometano) seguida de cromatografía en capa fina preparativa (10% metanol/diclorometano) proporcionó la amida 65 (5 mg, 0,010 mmoles, 65%).

amida del ácido (Z)-7-[(1R,4S,5R)-5-[(E)-4-Benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (69). Una disolución del ácido 55 (9 mg, 0,02 mmoles) en diclorometano (0,2 mL) se trató con trietilamina (15  $\mu\text{L}$ , 0,11 mmoles). La disolución se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y después de 10 minutos, se añadió clorofornato de etilo (7  $\mu\text{L}$ , 0,073 mmoles). La disolución se agitó adicionalmente durante 1 h a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió disolución de hidróxido de amonio acuosa concentrada (10  $\mu\text{L}$ , 0,26 mmoles). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente toda la noche y se paró por adición de 0,5 M HCl (7 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL) y la disolución de acetato de etilo combinada se lavó con disolución de  $\text{NaHCO}_3$  saturada (20 mL) y disolución salina concentrada (20 mL) y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (2%-6% metanol/diclorometano) proporcionó la amida del título (2,6 mg, 28%).

Los métodos para cribar los compuestos de esta invención para la actividad biológica deseada se ilustran en los ejemplos no limitativos siguientes. Los resultados para los compuestos ejemplo de esta invención se incluyen en la Tabla 2.

## Unión de Radioligando

### Células que Expresan de Manera Estable los Receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> y FP

Las células HEK-293 que expresan de manera estable el receptor FP humano o felino, o los receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub> se lavaron con tampón TME, se rasparon del fondo de los matraces y se homogeneizaron durante 30 seg usando politrón Brinkman PT 10/35. El tampón TME se añadió para conseguir un volumen final de 40 ml en los tubos de centrifuga (la composición de TME es 100 mM Tris base, 20 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM EDTA; se añade 10 N HCl para conseguir un pH de 7,4).

El homogenado celular se centrifugó a 19.000 r.p.m durante 20 min a  $4^\circ\text{C}$  usando un rotor Beckman Ti-60. El sedimento resultante se resuspendió en tampón TME para proporcionar una concentración final de proteínas de 1 mg/ml, según se determina por el ensayo de Biorad. Los ensayos de competición de unión de radioligando frente a [ $^3\text{H}$ ]17-fenil  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (5nM) se realizaron en un volumen de 100  $\mu\text{l}$  durante 60 min. Las reacciones de unión comenzaron por la adición de la fracción de membrana plasmática. La reacción se terminó por la adición de 4 ml de tampón TRIS-HCl enfriado en hielo y filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/B usando un recolector de células Brandel. Los filtros se lavaron 3 veces con tampón enfriado en hielo y se secaron en horno durante una hora.

Se usó [ $^3\text{H}$ ]  $\text{PGE}_2$  (actividad específica 180 Ci mmol) como el radioligando para los receptores EP. Se empleó [ $^3\text{H}$ ] 17-fenil  $\text{PGF}_{2\alpha}$  para los estudios de unión al receptor FP. Los estudios de unión empleando los receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> y FP se realizaron en duplicado en al menos tres experimentos separados. Se usó un volumen de ensayo de 200  $\mu\text{l}$ . Las incubaciones fueron durante 60 min a  $25^\circ\text{C}$  y se terminaron por la adición de 4 ml de 50 mM TRIS-HCl enfriado en hielo, seguido de filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B y tres lavados adicionales de 4 ml en un recolector de células (Brandel). Los estudios de competición se realizaron usando una concentración final de 5 nM [ $^3\text{H}$ ]- $\text{PGE}_2$  ó 5 nM [ $^3\text{H}$ ] 17-fenil  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y la unión no específica se determinó con  $10^{-5}$  M de  $\text{PGE}_2$  ó 17-fenil  $\text{PGF}_{2\alpha}$  no marcado según el subtipo de receptor estudiado.

**MÉTODOS PARA LOS ESTUDIOS FLIPR™**

**(a) CULTIVO CELULAR**

Las células HEK-293(EBNA), que expresan de manera estable un tipo o subtipo de receptores de prostaglandina humana recombinante (receptores de prostaglandina expresados: hDP/Gqs5; hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5; hFP; hIP; hTP), se cultivaron en placas de cultivo de 100 mm en medio DMEM con alta glucosa que contiene 10% suero fetal bovino, 2 mM 1-glutamina, 250 µg/ml de geneticina (G418) y 200 µg/ml de higromicina B como marcadores de selección y 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomina y 0,25 µg/ml de anfotericina B.

**(b) ESTUDIOS DE SEÑAL DE CALCIO EN EL FLIPR™**

Las células se sembraron a una densidad de 5x10<sup>4</sup> células por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo transparente de pared negra recubiertas con poli-D-lisina Biocoat® (Becton-Dickinson) y se dejó que se adhirieran toda la noche en un incubador a 37°C. Las células se lavaron dos veces con tampón HBSS-HEPES (Disolución de Sales Equilibrada de Hanks sin bicarbonato ni rojo de fenol, 20 mM HEPES, pH 7,4) usando un lavador de placas Denley Cellwash (Labsystems). Después de 45 minutos de carga de agente de tinción en la oscuridad usando el agente de tinción sensible a calcio Fluo-4 AM a una concentración final de 2 µM, las placas se lavaron cuatro veces con tampón HBSS-HEPES para eliminar el exceso de agente de tinción dejando 100 µl en cada pocillo. Las placas se re-equilibraron a 37°C durante unos pocos minutos.

Las células se excitaron con un láser de Argón a 488 nm y la emisión se midió mediante un filtro de emisión con un ancho de banda de 510-570 nm (FLIPR™, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La disolución de fármaco se añadió en un volumen de 50 µl a cada pocillo para proporcionar la concentración final deseada. El incremento en el pico de la intensidad de fluorescencia se registró para cada pocillo. En cada placa, cuatro pocillos sirvieron como controles negativos (tampón HBSS-HEPES) y positivos (agonistas estándar: BW245C (hDP); PGE<sub>2</sub> (hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5); PGF<sub>2α</sub> (hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependiendo del receptor). El cambio en el pico de fluorescencia en cada pocillo que contiene fármaco se expresó respecto a los controles.

Los compuestos se ensayaron en un formato de alto rendimiento (HTS) o de respuesta a la concentración (CoRe). En el formato HTS, cuarenta y cuatro compuestos por placa se examinaron en duplicados a una concentración de 10<sup>-5</sup> M. Para generar curvas de respuesta a la concentración, cuatro compuestos por placa se ensayaron en duplicados en un intervalo de concentración entre 10<sup>-5</sup> y 10<sup>-11</sup> M. Los valores en duplicado se promediaron. En los formatos HTS o CoRe cada compuesto se ensayó en al menos 3 placas separadas usando células de diferentes subcultivos para proporcionar un n ≥ 3.

Tabla 2

Compuesto	hFP	hEP <sub>1</sub>	hEP <sub>2</sub>	hEP <sub>3D</sub> hEP <sub>3A</sub>	hEP <sub>4</sub>	hDP	hIP	hTP
21	NA	NA	>10K	NA	98	NA	NA	NA
22	NA	NA	NA NA	NA NA	300 30	NA	NA	NA
23	NA	NA	NA NA	>10K NA	44 0,1	NA	NA	>10K
24	NA	NA	NA NA	>>10K NA	26 0,1	NA	NA	NA
34	NA		NA	NA	>10K >10K		NA	NA

ES 2 391 393 T3

35	NA			NA	2.455		NA	NA
36	NA		NA	NA	200 66		>10K	NA
37	NA		NA	NA	100 32		>10K	NA
38	NA		NA	NA	2.700 269		NA	NA
39	NA		NA	NA	2.300 141		NA	NA
40	NA		NA	NA	200 0,3		NA	>10K
41	NA		>10K	NA	20		NA	>10K
42	NA	NA	NA NA	>10 <sup>4</sup> 559	>10 <sup>4</sup> NA	NA	NA	NA
43	NA	>10 <sup>4</sup>	NA NA	1.700 11	400 63		3.981	18
44	NA	782	1.500 944	300 4,6	5,5 0,2	>10K	284	18
45	NA	NA	NA NA	>10 <sup>4</sup> 531	400 51	NA	NA NA	631 NA
46	NA	290	>10K	>10K 589	4 0,4	NA	NA	
47	NA	963	NA	>10K	76		NA	
48			NA		45			
49			NA		1.400			
50	NA	638	NA	6.607 >10K	2.400 3.162		NA	>10K
51	NA		NA	NA	700		NA	
52	NA	27	NA	60	72 18		NA	
53	NA	1.020	NA	1.862	59 6,4		NA	

## ES 2 391 393 T3

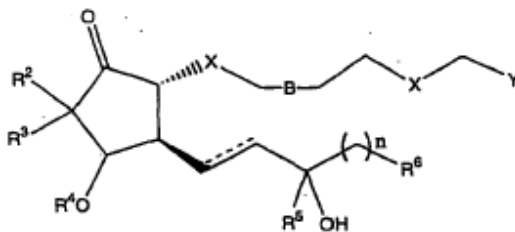
54	NA	308	NA NA	4.700	20 0,3	NA	NA	
55	NA	758	NA NA	>10K	310 38	NA	NA	
60	NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	NA
61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
62	NA	NA	NA	NA	832	NA	NA	NA
63	NA	>10K	NA	NA	478	NA	NA	NA
64	NA	NA	NA	NA	4.154	NA	NA	NA
65	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
68	NA	NA	NA	NA	678	NA	NA	>10K
69	NA	NA	NA	NA	5.000	NA	NA	>10K
70	NA	NA	NA	>10K	219	NA	NA	
71	NA	NA	NA	NA	10.000	NA	NA	
72	NA	NA	NA	NA	>10K	NA	NA	NA
73	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
74	NA	2.376	NA		256	NA	NA	
75	NA	2.050	NA		>10K	NA	NA	>10K

Los números en la parte superior son los valores de unión del radioligando (nm)

Los números en la parte inferior son los datos funcionales (nm)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



Fórmula I

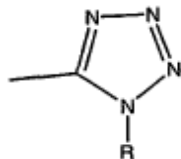
5 en la que las líneas discontinuas indican la presencia o ausencia de un enlace, las cuñas sombreadas indican la configuración  $\alpha$  (abajo) y los triángulos llenos indican la configuración  $\beta$  (arriba);

B es un enlace covalente simple, doble o triple;

n es 0-6;

X es CH<sub>2</sub>, S o O, en el que ambos restos X son idénticos;

10 Y es cualquier sal farmacéuticamente aceptable de CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>R, CONR<sub>2</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OR, P(O)(OR)<sub>2</sub>, CONRSO<sub>2</sub>R, SONR<sub>2</sub>, o



R es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub>;

15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub> lineal que pueden ser el mismo o diferente y pueden estar unidos entre sí de manera que forman un anillo que incorpora el carbono al que están unidos comúnmente;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, R, C(=O)R o cualquier grupo que se elimine fácilmente bajo condiciones fisiológicas de manera que R<sup>4</sup> es efectivamente hidrógeno;

R<sup>5</sup> es hidrógeno o R;

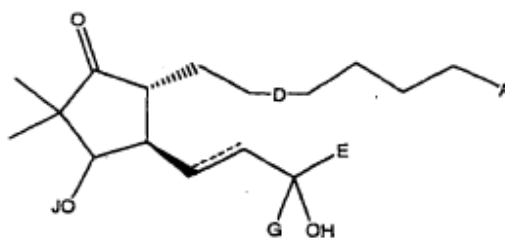
R<sup>6</sup> es

20 i) hidrógeno;

ii) un hidrocarburo lineal o ramificado que contiene entre 1 y 8 átomos de carbono, que puede contener uno o más enlaces dobles o triples, o derivados de oxígeno o de halógeno de dicho hidrocarburo, en el que 1-3 átomos de carbono o de hidrógeno pueden estar sustituidos por O o un halógeno; o

25 iii) ariloxi, heteroariloxi, cicloalcoxi C<sub>3-8</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>3-10</sub>, en el que uno o más carbonos está sustituido con N, O o S; y que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo C<sub>3-10</sub>, ariloxi, heteroariloxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R; y

el compuesto de Fórmula I no es un compuesto de Fórmula II



Fórmula II

en la que A es CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Me o CO<sub>2</sub>Et;

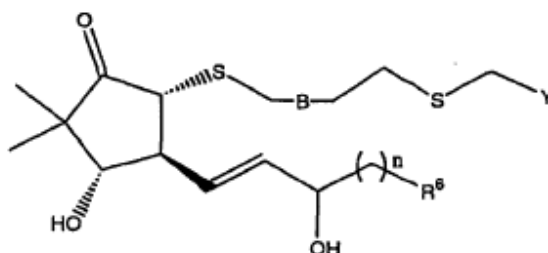
D es un enlace covalente simple, doble o triple;

- 5 E es una cadena lineal, ramificada o cicloalquilo de 3 a 7 carbonos, trifluorometilbutilo, hidroxialquilo, o CH<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>7</sup> es fenilo, ciclopentilo, fenoxi, clorofenoxi, propoxi o -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

J es hidrógeno, R, C(=O)R, o cualquier grupo que se elimine fácilmente bajo condiciones fisiológicas de manera que R<sup>4</sup> es efectivamente hidrógeno; y

G es H o CH<sub>3</sub>.

- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1 que se representa además por la Fórmula III



Fórmula III

en la que Y es CO<sub>2</sub>R, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de CO<sub>2</sub>H.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>3-10</sub>,

- 15 en el que uno o más carbonos está sustituido con N, O o S; y que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R.

20 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>6</sup> es naftilo, benzofuranilo, o benzotienilo, que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Y es CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>Me.

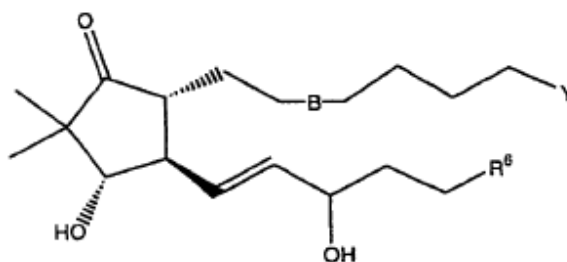
6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R<sup>6</sup> es 3-clorobenzotien-2-ilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que n es 2.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que B es un enlace simple.

- 25 9. El compuesto de la reivindicación 1 que se representa adicionalmente por la Fórmula IV

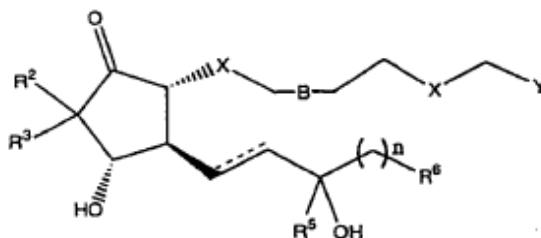




Fórmula IV

en la que Y es CO<sub>2</sub>R, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de CO<sub>2</sub>H; y

- 5 R<sup>6</sup> es arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo C<sub>3-10</sub>, en el que uno o más carbonos está sustituido con N, O o S; y que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que Y es CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>Me.
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R<sup>6</sup> es fenilo.
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que B es un enlace doble.
- 10 13. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R<sup>6</sup> es naftilo, benzofuranilo, o benzotienilo, que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R.
14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R<sup>6</sup> es 3-clorobenzotien-2-ilo.
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que B es un enlace doble o triple.
- 15 16. El compuesto de la reivindicación 1 que se representa adicionalmente por la Fórmula V



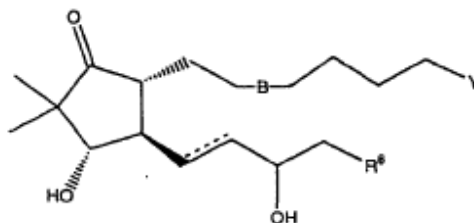
Fórmula V

en la que al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> no es metilo.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen un número total de átomos de carbono de 6 o menos.
- 20 18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno.
19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en éster metílico del ácido (3-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético (**21**, **22**);
- 25 ácido (3-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético (**23**, **24**);
- éster metílico del ácido (Z)-7-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-((*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil)-hept-5-inoico (**34**, **35**);

- ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (**36, 37**);
- éster metílico del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**38, 39**);
- 5 ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-5-(3-cloro-benzo[*b*]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**40, 41**);
- éster metílico del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**50, 51**)
- ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-4-Hidroxi-5-((*E*)-3-hidroxi-5-fenil-pent-1-enil)-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**52, 53**)
- 10 ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**54, 55**)
- ácido 7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-heptanoico (**56, 57**)
- 15 ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-butil)-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**58, 59**)
- etilamida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**60, 61**)
- dietilamida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**62, 63**)
- 20 (2-hidroxi-etil)-amida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**64, 65**)
- (3*S*,4*R*,5*R*)-4-((*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-5-[(*Z*)-6-(1-*H*-tetrazol-5-il)-hex-2-enil]-ciclopentanona (**66, 67**)
- 25 amida del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**68, 69**)
- éster metílico del ácido (Z)-7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-enoico (**70, 71**)
- éster metílico del ácido 7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (**72, 73**)
- 30 ácido 7-[(1*R*,4*S*,5*R*)-5-[(*E*)-4-Benzo[*b*]tiofen-2-il-3-hidroxi-but-1-enil]-4-hidroxi-3,3-dimetil-2-oxo-ciclopentil]-hept-5-inoico (**74, 75**).

20. El compuesto de la reivindicación 1 que se representa adicionalmente por la Fórmula XIII



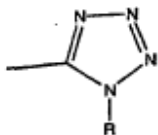
Fórmula XIII

35 en la que B representa un enlace simple o doble;

y R<sup>6</sup> es naftilo, benzofuranilo, o benzotienilo, que puede contener uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trihalometilo, ciano, nitro, amino, hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, OR, SR y SO<sub>2</sub>R.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en el que R<sup>6</sup> es benzotien-2-ilo.

22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que Y es cualquier sal farmacéuticamente aceptable de CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>R, CONR<sub>2</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, o



5 23. El compuesto de la reivindicación 22, en el que la línea discontinua indica la presencia de un enlace y B es un enlace doble.

24. El compuesto de la reivindicación 22, en el que la línea discontinua indica la presencia de un enlace y B es un enlace simple.

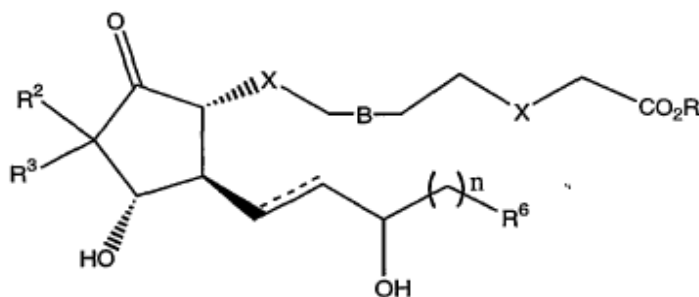
10 25. El compuesto de la reivindicación 22, en el que la línea discontinua indica la ausencia de un enlace y B es un enlace doble.

26. El compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1, en el que A en la Fórmula (II) es CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> es cualquier grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 3 a 6 carbonos.

27. Una disolución oftálmica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se ha definido en cualquier reivindicación anterior.

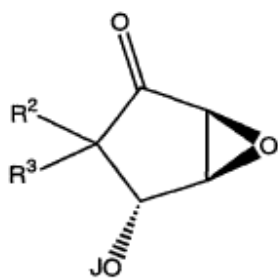
15 28. Un producto farmacéutico, que comprende un contenedor adaptado para dispensar los contenidos de dicho contenedor en forma medida; y una disolución oftálmica según la reivindicación 27 en dicho contenedor.

29. El método para preparar los compuestos de Fórmula VIII que comprende:

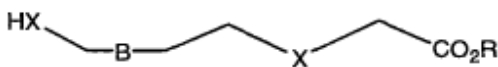


Fórmula VIII

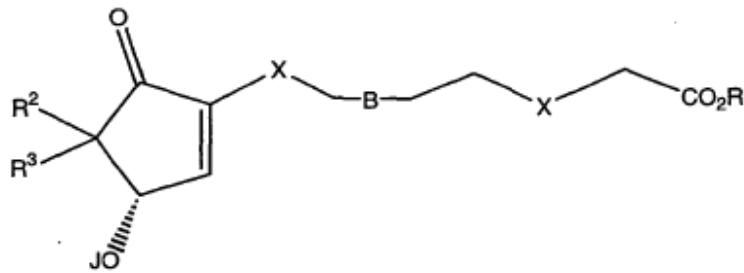
20 i) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IX con un compuesto de Fórmula X en presencia de una base adecuada para formar un compuesto de fórmula XI;



Fórmula IX

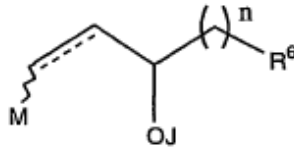


Fórmula X



Fórmula XI

ii) acoplar un compuesto de Fórmula XI con un compuesto de Fórmula XII; y



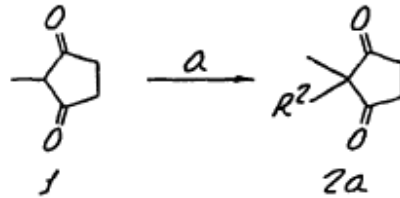
Fórmula XII

- 5
- iii) eliminar los grupos protectores y separar los diastereómeros para obtener los productos deseados;
- en la que las cuñas sombreadas indican la configuración  $\alpha$  (abajo), los triángulos llenos indican la configuración  $\beta$  (arriba) y las líneas onduladas indican la conformación cis (Z) o trans (Z);
- n es 0-6;
- 10 B es un enlace covalente simple, doble o triple;
- J es un grupo protector que puede eliminarse fácilmente para formar el grupo hidróxido respectivo sin afectar al resto de la molécula;
- R es alquilo  $C_{1-6}$  o alqueno  $C_{2-6}$ ;
- 15  $R^2$  y  $R^3$  son alquilo  $C_{1-6}$  lineal que puede ser el mismo o diferente y pueden estar unidos entre sí de manera que formen un anillo que incorpora el carbono al que están unidos comúnmente;
- X es S u O en el que ambos restos X son idénticos; y
- M es un grupo que comprende uno o más átomos de metales.
30. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para uso en un método para tratar hipertensión ocular o glaucoma en un mamífero.

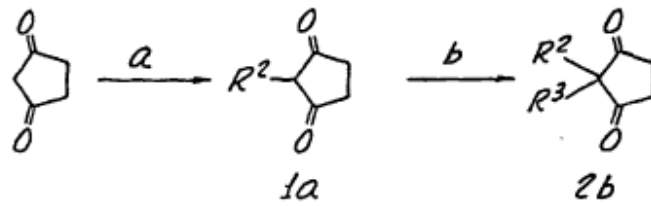
FIG. 1.  
(ESQUEMA 1)

115

ECUACIÓN 1



ECUACIÓN 2



ECUACIÓN 3

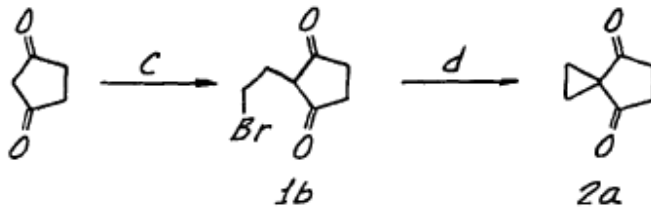
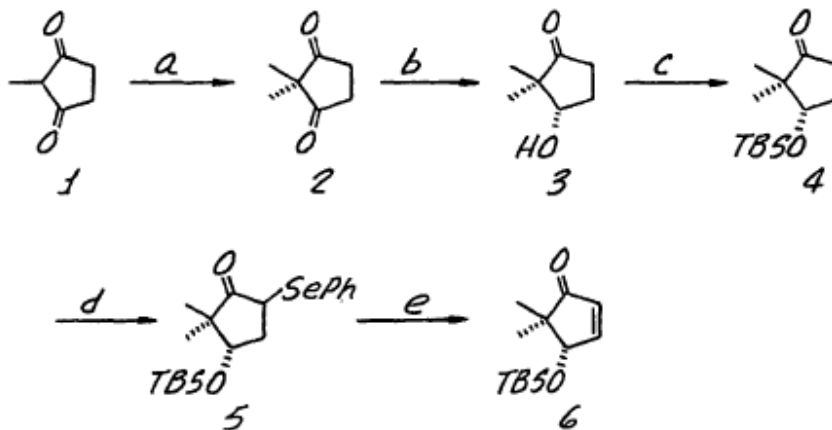
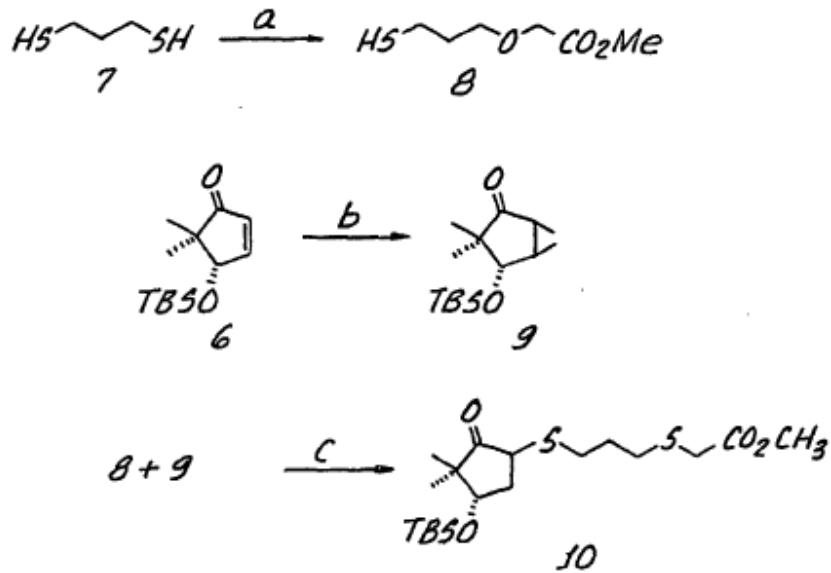


FIG. 2.  
(ESQUEMA 2)

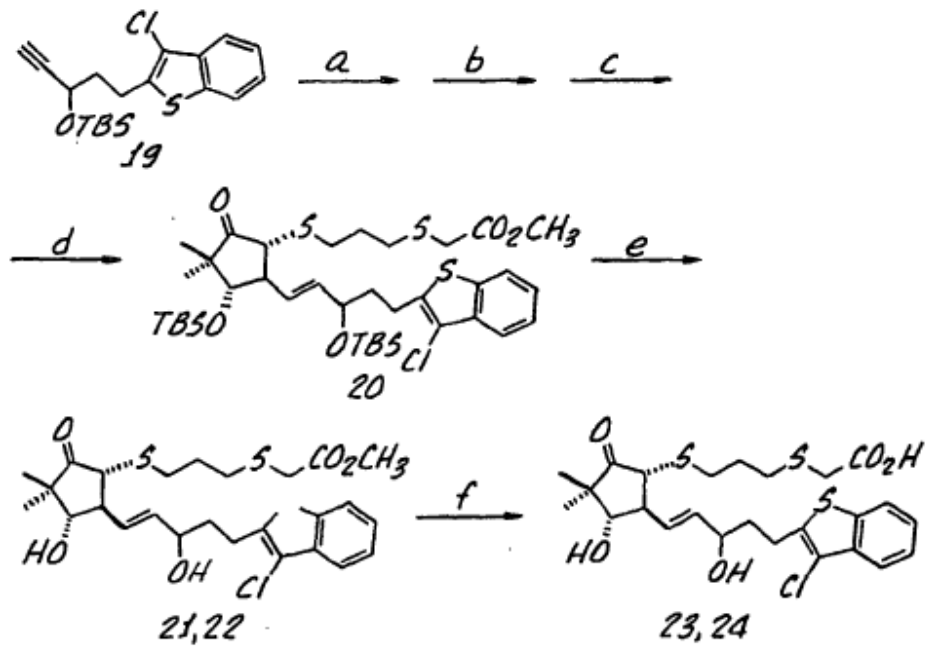


2/5

**FIG. 3.**  
(ESQUEMA 3)

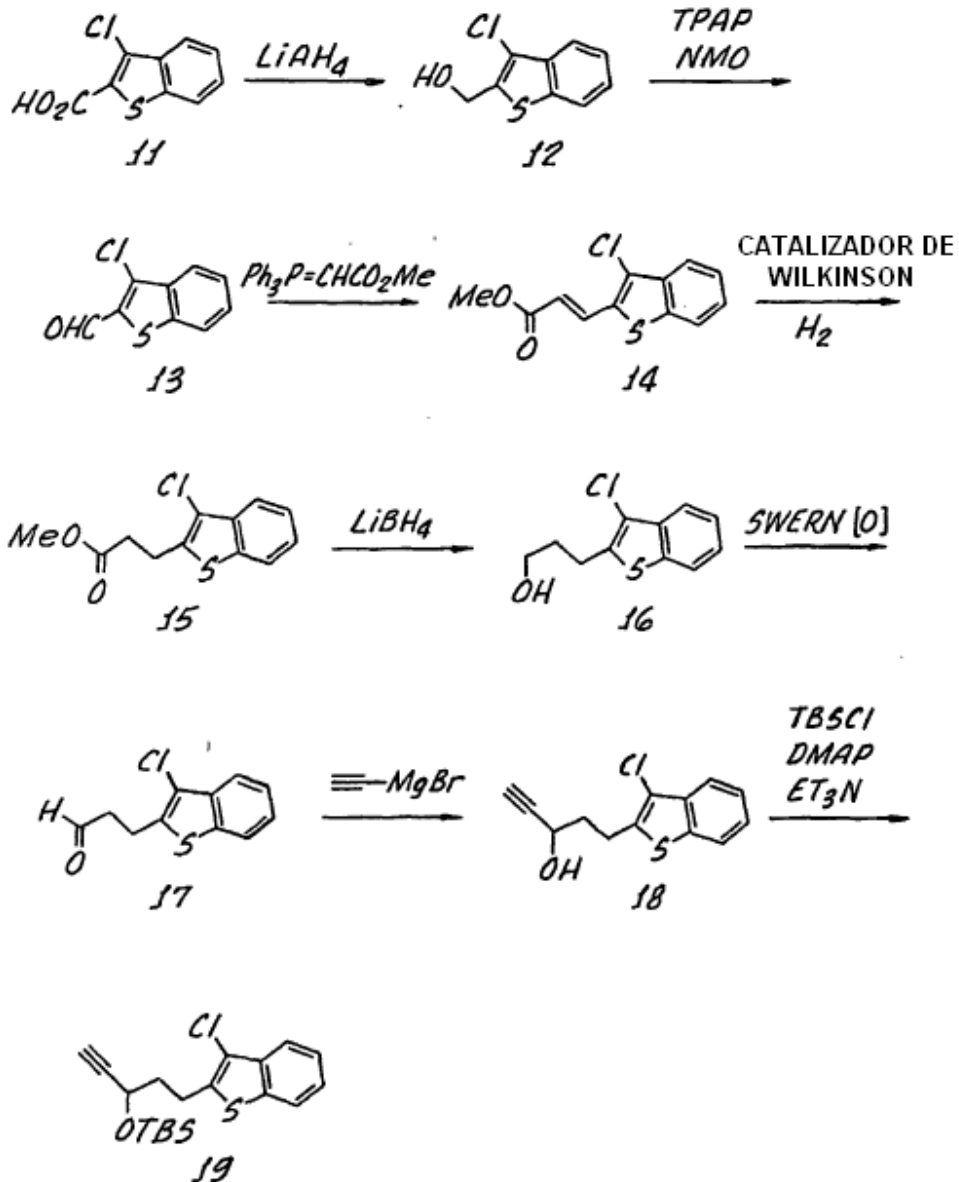


**FIG. 5.**  
(ESQUEMA 5)



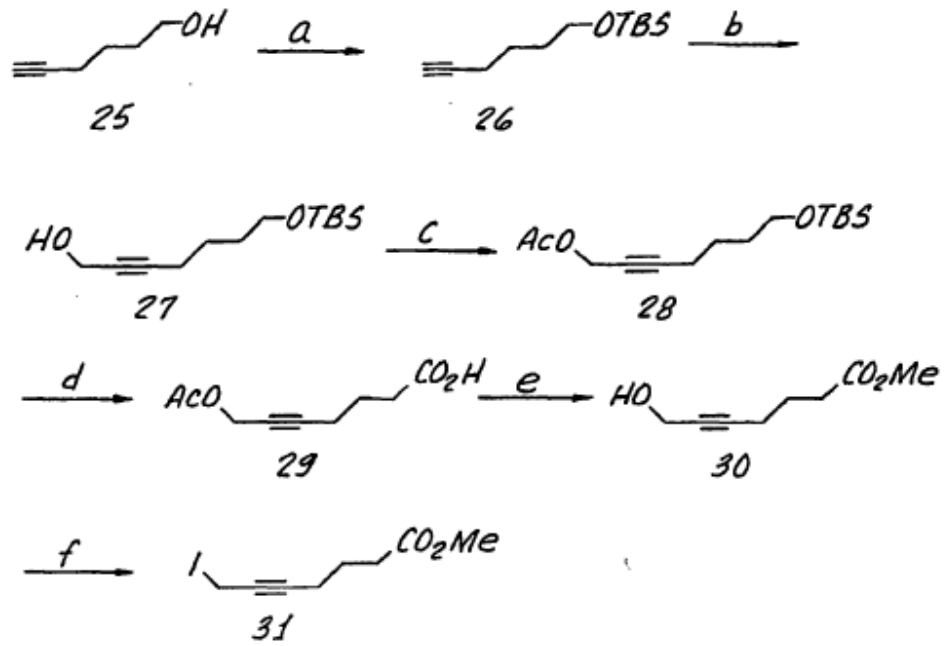
3/5

**Fig. 4.**  
(ESQUEMA 4)

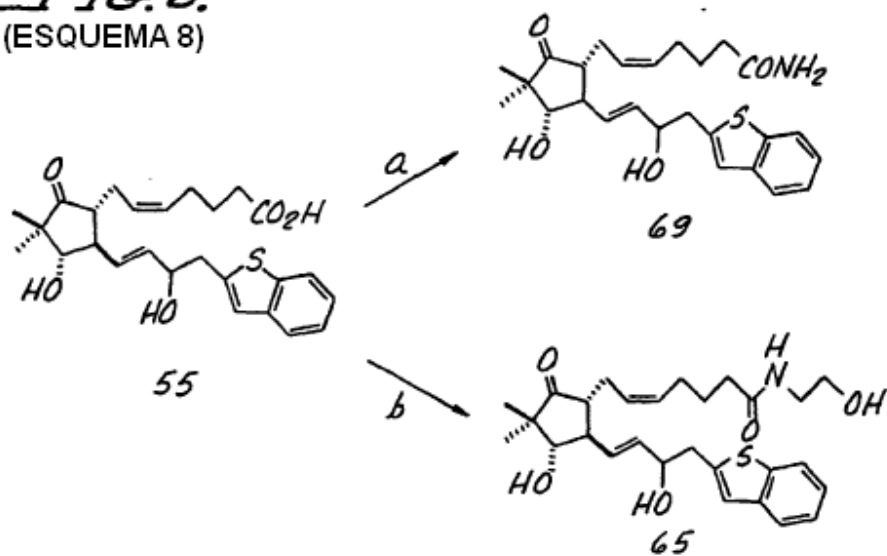


**FIG. 6.**  
(ESQUEMA 6)

4/5



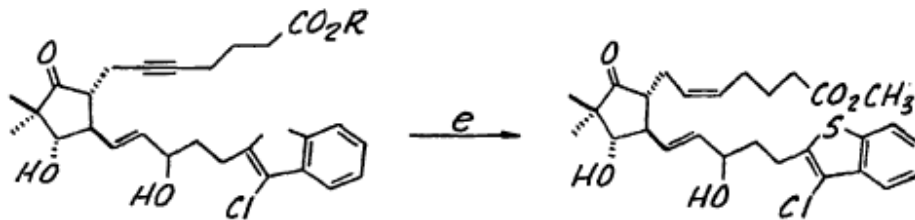
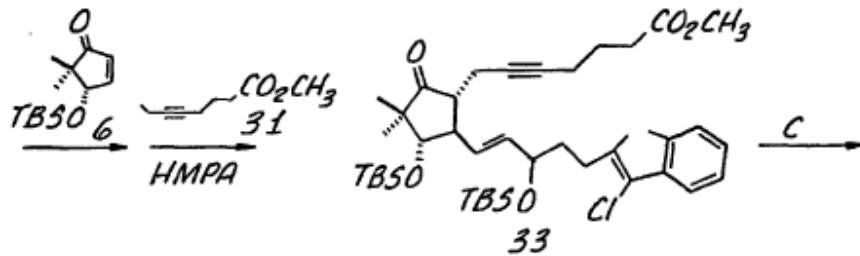
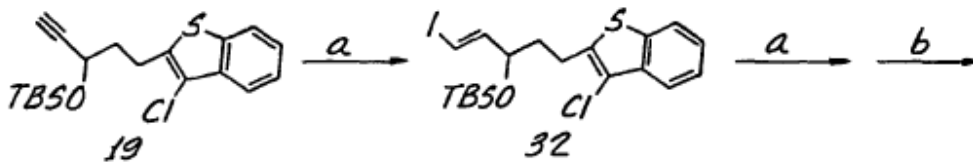
**FIG. 8.**  
(ESQUEMA 8)



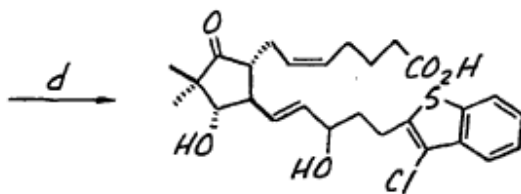


5/5

**Fig. 7**  
(ESQUEMA 7)



DIASTEREÓMEROS CON BAJO Ri + ALTO Ri      DIASTEREÓMEROS CON BAJO Ri + ALTO Ri  
 34,35 R=CH<sub>3</sub>      38,39  
 36,37 R=H      ) d



DIASTEREÓMEROS CON BAJO Ri + ALTO Ri  
 40,41