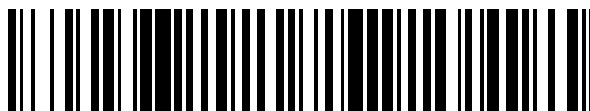


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 058**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/34** (2006.01)

**C07D 333/40** (2006.01)

**A61K 31/381** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2008 E 08848280 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2217581**

54 Título: **Ciclopentanos sustituidos que tienen actividad de prostaglandina**

30 Prioridad:

**09.11.2007 US 986849 P**  
**05.11.2008 US 265062**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.11.2013**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)**  
**2525 DUPONT DRIVE**  
**IRVINE, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**DONDE, YARIV;**  
**NGUYEN, JEREMIAH H. y**  
**BURK, ROBERT M.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 432 058 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

Ciclopentanos sustituidos que tienen actividad de prostaglandina

## Descripción de la invención

Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de diversas afecciones hipertensivas oculares, tales como episodios hipertensivos oculares tras trabeculectomía quirúrgica y láser, glaucoma, y como adyuvantes prequirúrgicos.

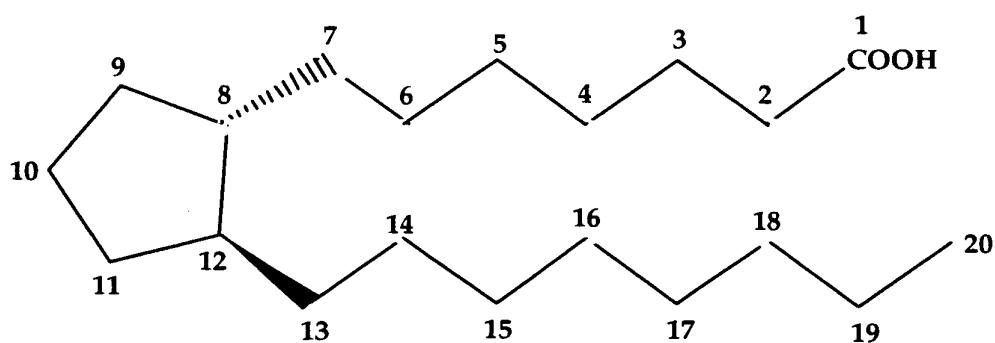
El glaucoma es una enfermedad ocular caracterizada por una presión intraocular incrementada. Basándose en su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o cataratas agrandadas.

Todavía no se conocen las causas subyacentes del glaucoma primario. La presión 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 dificultado. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la red trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia delante contra el ángulo, y puede producir un bloqueo pupilar y así precipitar el ataque agudo. Los ojos con ángulos estrechos de la cámara anterior están predispuestos a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo de diversos grados de gravedad.

El glaucoma secundario está provocado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y posteriormente, hacia el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape acuoso provocando la sinequia posterior completa en el iris abombado, y puede tapar el canal de drenaje con exudados. Otras causas habituales son los tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena retiniana central, traumatismo ocular, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular.

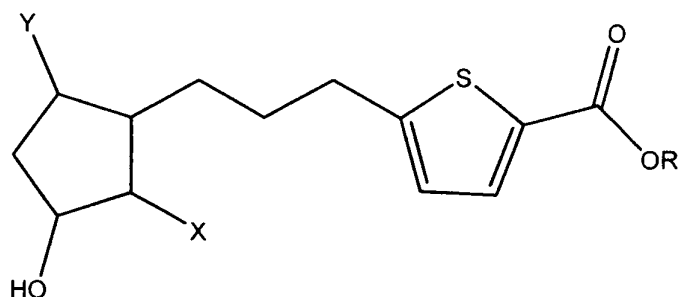
Considerando en conjunto todos los tipos, el glaucoma se da en alrededor del 2% de todas las personas de más de 40 años, y puede ser asintomático durante años antes de progresar hasta una pérdida rápida de la visión. En los casos en los que no está indicada la cirugía, los antagonistas tópicos de  $\beta$ -adrenorreceptores han sido tradicionalmente los fármacos de elección para tratar el glaucoma.

Ciertos eicosanoides y sus derivados están disponibles comercialmente en la actualidad para el uso en el tratamiento del glaucoma. Los eicosanoides y los derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes, tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanoico que tienen la fórmula estructural siguiente:



Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y los sustituyentes portados en el anillo alicíclico del esqueleto de ácido prostanoico. 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 [p.ej., prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ), prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ )], y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicada mediante  $\alpha$  o  $\beta$  [p.ej. prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\beta}$ )]. El documento US 2007/129552 describe ciclopentanos sustituidos para el tratamiento de enfermedades tales como glaucoma.

En la presente memoria se describen compuestos que tienen una fórmula:



en la que R es H, o R consiste en: 1) alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo, y 2) de 0 a 2 restos -OH;

Y es -Cl, -F, -CN, o -CF<sub>3</sub>; y

X consiste en: 1) alquilo o alqueno lineal que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, y 2) de 0 a 3 restos -OH.

- 5 Estos compuestos son útiles para reducir la presión intraocular. Se ha demostrado que la reducción de la presión intraocular retrasa o previene el inicio del glaucoma primario de ángulo abierto, y retrasa o previene la pérdida de visión adicional en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto. Así, estos compuestos también son útiles para tratar el glaucoma. Se conocen bien en la técnica diferentes tipos de formas farmacéuticas y medicamentos adecuados, y se pueden adaptar fácilmente para la administración de los compuestos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el compuesto se podría disolver o suspender en una disolución o emulsión acuosa que está tamponada a un pH adecuado, y administrarlo de manera tópica a un ojo de un mamífero (véase el documento US 7.091.231).

15 Para los fines de esta descripción, "tratar" o "tratamiento" se refiere al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo, o fármaco en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad u otra afección indeseable.

A menos que se indique de otra manera, la referencia a un compuesto se debería considerar ampliamente para incluir las sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, formas sólidas alternativas, complejos no covalentes, y combinaciones de las mismas, de una entidad química de una estructura representada o nombre químico.

20 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que es adecuada para la administración a un animal o ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere también a cualquier sal que se puede formar *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal que se convierte en un ácido o sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tal como un ácido o base conjugado, asociado a uno o más contraiones correspondientes. Las sales pueden se pueden formar a partir de o incorporar uno o más grupos ácidos desprotonados (p.ej., ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (p.ej., aminas), o ambos (p.ej. zwitteriones).

Los tautómeros son isómeros que están en equilibrio rápido entre sí. Por ejemplo, los tautómeros pueden estar relacionados mediante la transferencia de un protón, átomo de hidrógeno, o ión hidruro.

A menos que se represente la estereoquímica de manera explícita e inequívoca, una estructura pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

30 Las formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes de aquellas que pueden resultar de poner en práctica los procedimientos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes tipos de formas sólidas amorfas, vidrios, y similares.

Los complejos no covalentes son complejos que se pueden formar entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no implican una interacción por enlaces covalentes entre el compuesto y la especie química adicional. Pueden tener o no una proporción específica entre el compuesto y la especie química adicional. Los ejemplos podrían incluir los solvatos, hidratos, complejos de transferencia de cargas, y similares.

Alquilo es un resto que consiste en carbono e hidrógeno y que no contiene enlaces dobles o triples.

Alquilo C<sub>1-6</sub> es un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

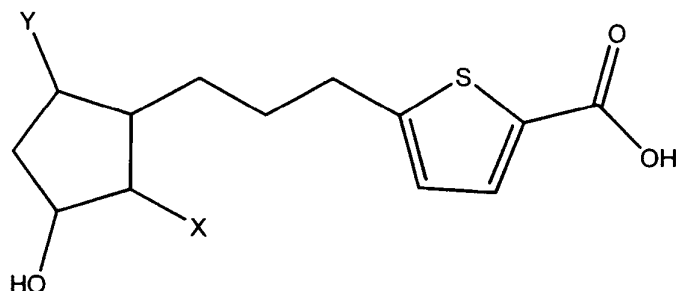
Alquilo lineal es un alquilo que no tiene ramificaciones o anillos.

40 Alqueno es un resto que consiste en carbono e hidrógeno, y que contiene al menos un enlace doble, pero no contiene enlaces triples.

Alqueno lineal es un alqueno que no tiene ramificaciones o anillos.

R es H, o R consiste en: 1) alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo, y 2) de 0 a 2 restos -OH.

En otras palabras, cuando R es H, los compuestos pueden tener la estructura siguiente.

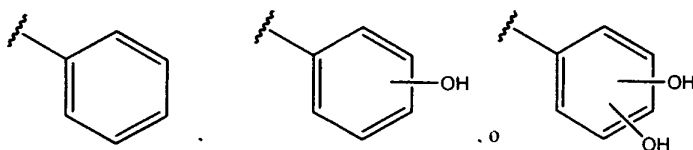


De manera alternativa, R consiste en: 1) alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo, y 2) de 0 a 2 restos -OH.

5 En otras palabras, los ejemplos de R incluyen:

- a. -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub> cíclico, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> cíclico, -C<sub>5</sub>H<sub>10</sub> cíclico, o -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub> cíclico, en los que "cíclico" indica la presencia de un anillo;
- b. -CH<sub>2</sub>-OH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-OH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-OH, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-OH, -C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>-OH, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>-OH, -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-OH cíclico, -C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>-OH cíclico, -C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>-OH cíclico, o -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-OH cíclico, en los que el -OH puede estar en cualquier posición del resto hidrocarbilo;
- c. -C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>-(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>-(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>-(OH)<sub>2</sub>, o -C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-(OH)<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>-(OH)<sub>2</sub> cíclico, -C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>-(OH)<sub>2</sub> cíclico, -C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>-(OH)<sub>2</sub> cíclico, o -C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-(OH)<sub>2</sub> cíclico, en los que -(OH)<sub>2</sub> representa 2 restos -OH diferentes, y cada -OH puede estar en cualquier posición del resto hidrocarbilo; o

10



d.

- 15 Es posible cualquier disposición de carbono e hidrógeno, con tal de que cada átomo de carbono tenga cuatro enlaces (un enlace doble cuenta como 2 enlaces para cada carbono que forma el enlace, y un enlace triple cuenta como 3 enlaces para cada carbono que forma el enlace), y el hidrógeno siempre esté unido únicamente a un único átomo de carbono mediante un enlace simple. Cada -OH se une a un átomo de carbono, con tal de que 2 restos -OH no se unan al mismo átomo de carbono. Así, muchos de estos grupos representan realmente una diversidad de isómeros. Por ejemplo, cada uno de -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, y -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> representa más de un isómero. De forma similar, para cada -OH presente, se introduce un número adicional de isómeros dependiendo de a qué átomo de carbono se una.
- 20

Y es -Cl, -F, -CN, o -CF<sub>3</sub>

En una realización, Y es -Cl.

25 En otra realización, Y es -F.

En otra realización, Y es -CN.

En otra realización, Y es -CF<sub>3</sub>.

X consiste en: 1) alquilo o alquenilo lineal que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, y 2) de 0 a 3 restos -OH.

En otras palabras, los ejemplos de X incluyen:

- 30 e. -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH<sub>3</sub>;
- f. isómeros lineales de -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>, -C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>, -C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>, -C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>, o -C<sub>10</sub>H<sub>20</sub> que contienen un enlace doble;
- g. los a o b anteriores que contienen 1 -OH unido a cualquier átomo de carbono en lugar de un hidrógeno;
- h. los a o b anteriores que contienen 2 restos -OH, cada uno unido a cualquier carbono en lugar de un

hidrógeno;

- i. los a o b anteriores que contienen 3 restos -OH, cada uno unido a cualquier carbono en lugar de un hidrógeno;

con tal de que no haya más de 1 -OH en cualquier átomo de carbono dado.

- 5 En una realización, X es  $-(CH_2)_3CH_3$ ,  $-(CH_2)_4CH_3$ ,  $-(CH_2)_5CH_3$ ,  $-(CH_2)_6CH_3$ ,  $-(CH_2)_7CH_3$ ,  $-(CH_2)_8CH_3$ , o  $-(CH_2)_9CH_3$ .

En otra realización, X es  $-CH=CH(CH_2)_n-Z$ , en el que n es 3, 4, 5, 6, 7 u 8, y Z es -H u -OH.

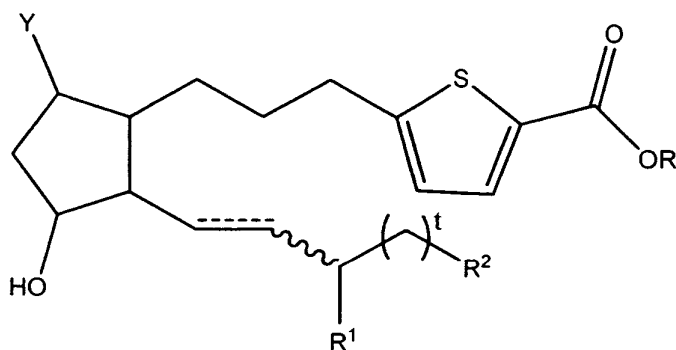
En otra realización, X es  $-(CH_2)_p-OH$ , en el que p es 4, 5, 6, 7, o 8.

En otra realización, X es  $-(CH_2)_qCH=CH_2$ , en el que q es 4, 5, 6, 7, o 8.

En otra realización, X es *cis*  $-CH=CHCHOH(CH_2)_rCH_3$ , en el que r es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

- 10 En una realización, X consiste en: 1) alquilo o alquenilo lineal que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, y 2) de 0 a 1 restos -OH.

Otra realización es un compuesto que tiene una fórmula:



en la que una línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace,

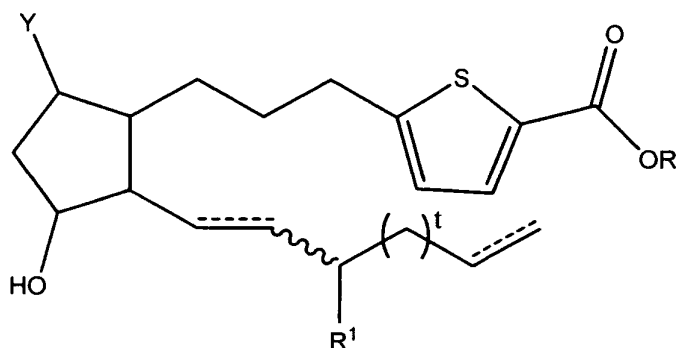
- 15 una línea ondulada indica una configuración *cis* o *trans*;

R<sup>1</sup> es -H, u -OH;

R<sup>2</sup> es  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ , o  $-CH=CH_2$ ;

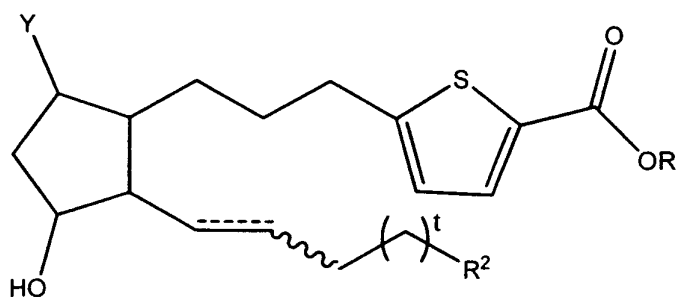
t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

Otra realización es un compuesto que tiene una fórmula:

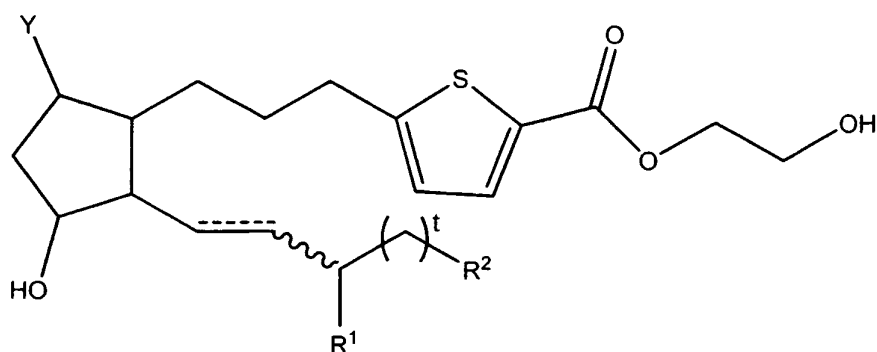


20

Otra realización es un compuesto que tiene una fórmula:



Otra realización es un compuesto que tiene una fórmula:



Lo siguiente son ejemplos de compuestos útiles.

- 5 Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-pentil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 1, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-hexil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 2, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-heptil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 3, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-octil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 4, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-nonil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 5, tabla 1)
- 10 Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(8-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 6, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-pent-1-enil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 7, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-hept-1-enil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 8, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-dec-1-enil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 9, tabla 1)
- 15 Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(8-hidroxi-octil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 10, tabla 1)
- Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(7-hidroxi-heptil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 11, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-oct-7-enil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 12, tabla 1)
- 20 Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(7-hidroxi-hept-1-enil)ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 13, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-non-1-enil-ciclopentil)-propil]tiofen-2-carboxílico (entrada 14, tabla 1)
- Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(R)-3-hidroxi-oct-1-enil)ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 15/16, tabla 1)
- 25 Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico (entrada 15/16, tabla 1)
- Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-oct-3-enil)ciclopentil)propil]tiofen-2-carboxílico (7-4, entrada 18,

tabla 1)

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-decil-3-hidrox ciclopentil)propil)tiofen-2-carboxílico (entrada 19, tabla 1)

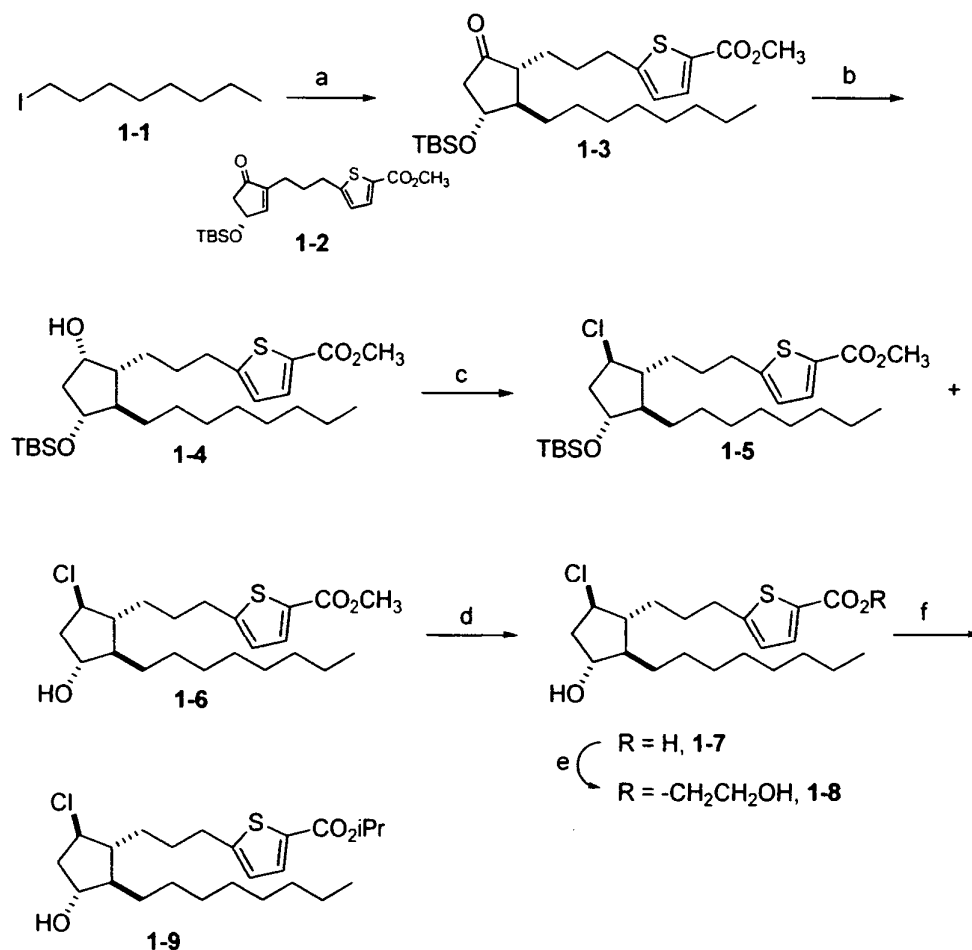
Los ejemplos siguientes pretenden únicamente ilustrar la invención, y no se deberían considerar de ninguna manera limitantes de la invención.

## 5 Ejemplos

### Métodos Sintéticos

Aunque existen muchas maneras de preparar los compuestos descritos en la presente memoria, los compuestos útiles se pueden obtener mediante el uso o la adaptación de los procedimientos ejemplares siguientes.

### Esquema 1



(a) *t*-BuLi, 2-TienilCuCNLi, (b) L-selectrida, (c) MsCl, TEA, TBAC 55 °C, (d) LiOH 1 M, THF 60 °C, (e) ClCO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, etilen glicol, (f) DBU, 2-yodopropano, acetona.

Esquema 1: método de adición en 1,4 (usado para preparar las entradas 2, 4 y 12 de la tabla 1).

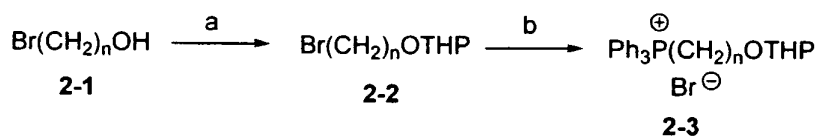
Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R)-3-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-2-octil-5-oxo-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (1-3). Se añadió *tert*-butil-litio (2 mL, 3,4 mmol, 1,7 M/pentano) a una disolución de 1-yodooctano (310 mL, 1,7 mmol) a -78 °C en éter (3,4 mL). La reacción se agitó durante 30 min y después se añadió una disolución de 2-tienilCuCNLi (6 mL, 1,92 mmol, 0,32 M/THF, preparada como se describió previamente en el documento US 7.091.231). La reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y después se volvió a enfriar a -78 °C. En ese momento, se añadió una disolución de la enona 2 (510 mg, 1,29 mmol, preparada como se describió previamente en el documento US 20060205800) en éter (1,4 mL) gota a gota mediante una cánula, lavando con 0,6 mL de éter. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, a 0 °C durante 40 min, y a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se paró mediante la adición de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La disolución combinada de acetato de etilo se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se

evaporó. La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0% → 40% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título (558 mg, 85%).

El resto de los compuestos del esquema 1, con la excepción de 1-8 (procedimiento descrito más adelante), se prepararon como se describió previamente (documentos US 7.091.231 y US 20060205800, cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria como referencia).

Éster 2-hidroxi-etílico de ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-octil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (1-8). Una disolución de cloroformiato de etilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL de una disolución de 8 µL/mL, 0,042 mmol) se añadió a 1-7 (14 mg, 0,035 mmol). Se añadió trietilamina (40 µL, 0,29 mmol), y después de 1 h se añadió etilen glicol (100 µL, 1,79 mmol). La reacción se dejó con agitación durante 3 días y después se añadió HCl 1 M (4 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) y la disolución combinada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con salmuera (20 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0% → 15% de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó el compuesto del título (5 mg, 32%) junto con 1-7 (8 mg, 57%).

Esquema 2



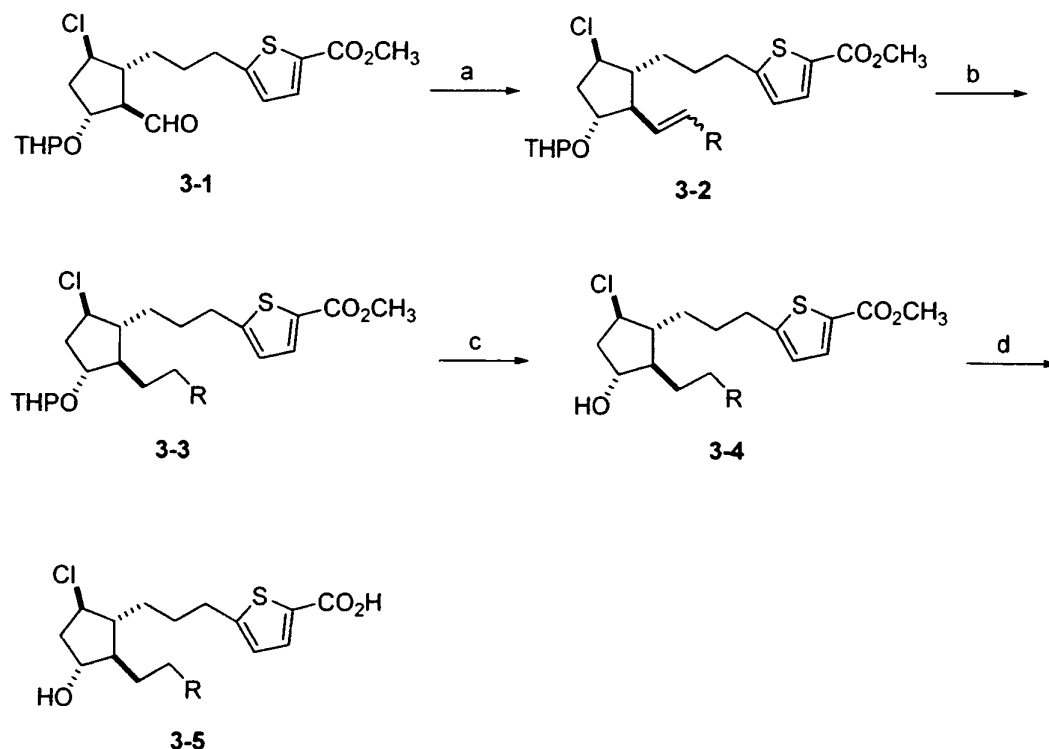
(a) dihidropirano, PPTs, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) Ph<sub>3</sub>P 120 °C.

Esquema 2: (sales de fosfonio usadas en la síntesis de Wittig de las entradas 6, 10, 11, 13).

2-(7-Bromo-heptiloxi)-tetrahydro-pirano (2-2, n = 7). Se añadió dihidropirano (1 mL, 11,0 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (148 mg, 0,59 mmol) a una disolución de 7-Bromo-1-heptanol (1,1 g, 5,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (22 mL). Después de agitar durante la noche, la disolución se lavó con HCl 1 M (20 mL), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y salmuera (20 mL). La disolución se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0% → 50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, >100%).

Bromuro de trifenil(7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)heptil)fosfonio (2-3, n = 7). Se calentó una mezcla de 2-2 (1,8 g, <5,64 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (1,715 g, 6,54 mmol) a 120 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0% → 30% de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título (1,174 g, 2,17 mmol, 38% de 7-Bromo-1-heptanol).

Esquema 3



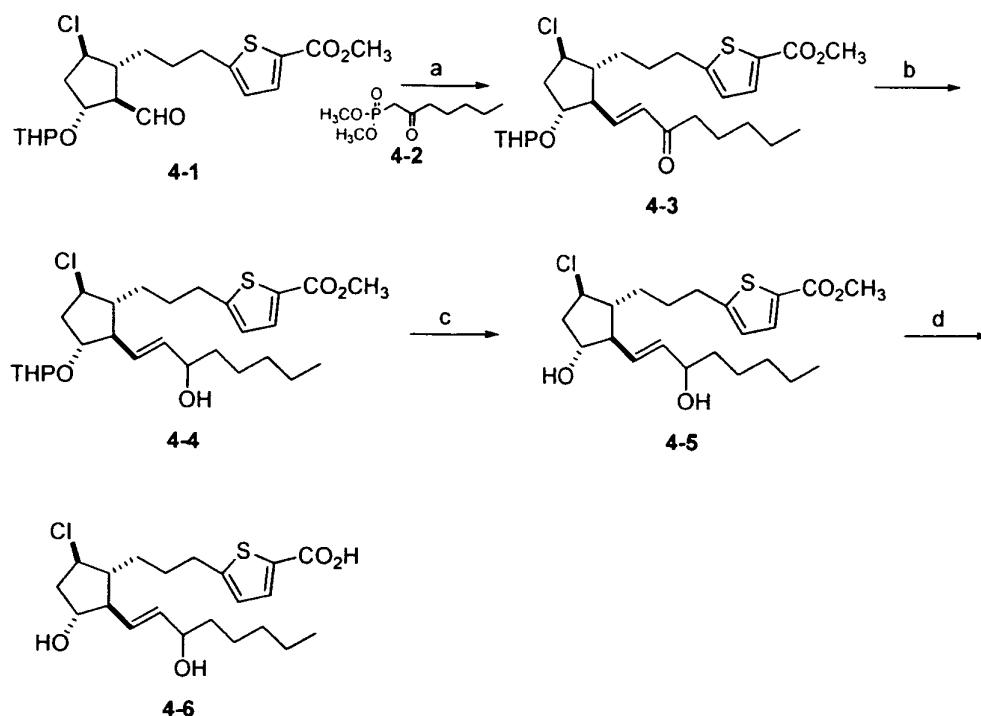
(a)  $\text{RCH}_2\text{PPh}_3^+\text{X}^-$ ,  $\text{KOtBu}$ , THF, (b)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , (c) PPTs, MeOH, (d)  $\text{LiOH}$  1 M, THF 60 °C

Esquema 3: Síntesis de Wittig (usada para preparar las entradas 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 19 [tabla 1]).

- 5 Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-non-1-enil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (3-2,  $\text{R} = (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ). Se secó bromuro de octiltripenilfosfonio (454 mg, 1,0 mmol, Alfa Aesar) a vacío (0,4 mbar) durante 3 días. La sal secada se resuspendió en 3 mL de THF y se añadió una disolución de *tert*-BuOK (900  $\mu\text{L}$ , 0,9 mmol, 1 M/THF). La disolución roja-naranja resultante se agitó durante 45 min y después se añadió una disolución del aldehído 3-1 (111 mg, 0,27 mmol, solicitud de patente provisional de EE.UU. N° 60/947.904, presentada el 3 de julio de 2007) en 1 mL de THF mediante una cánula, lavando con 1 mL de THF. La reacción se dejó con agitación durante 1,5 h y después se paró mediante la adición de 5 mL de disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y la disolución orgánica combinada se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0%  $\rightarrow$  50% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 101 mg (74%) del compuesto del título.
- 10
- 15 Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-heptil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (3-3,  $\text{R} = -(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ). Se añadió  $\text{Pd/C}$  (17 mg, 10%) a una disolución de 3-2 ( $\text{R} = (\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ , 20 mg, 0,04 mmol) en metanol (2 mL). La reacción se colocó bajo 1 atm de  $\text{H}_2$  (globo), y después de 5 h se filtró a través de Celite y se evaporó. La reacción fue incompleta, y así se volvió a someter a las condiciones de reacción (17 mg de  $\text{Pd/C}$  y 2 mL de metanol). Después de agitar durante la noche, la mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0%  $\rightarrow$  50% de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, >100%).
- 20
- 25 Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-heptil-3-hidroxi-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (3-4,  $\text{R} = -(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ). Se añadió PPTs (8 mg, 0,032 mmol) a una disolución en metanol (1 mL) de 3-3 ( $\text{R} = -(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ , 25 mg, 0,051 mmol). La disolución se agitó a 40 °C durante la noche y después se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0%  $\rightarrow$  50% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título (18 mg, 87%).

Ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-heptil-3-hidroxi-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (3-5,  $\text{R} = -(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ ). Se usó el procedimiento con  $\text{LiOH}$  previamente descrito (documento US 20060205800).

Esquema 4



(a) 4-2, NaH, THF, (b) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, (c) PPTs, MeOH, separación de diastereómeros, (d) LiOH 1 M, THF 60 °C

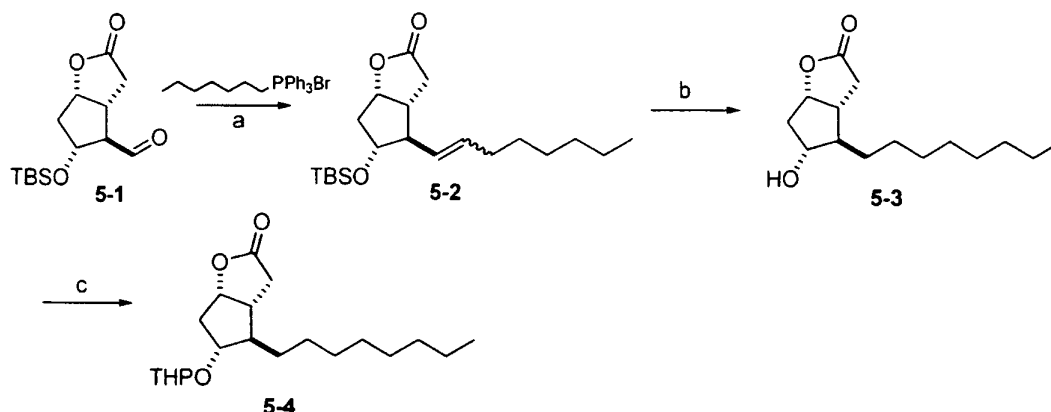
Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-3-oxo-oct-1-enil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (4-3). Se añadió una disolución del fosfonato 4-2 (40 µL, 0,19 mmol) en 2,2 mL de THF a una mezcla helada de NaH (9 mg, 0,23 mmol, 60%/aceite) en 1,6 mL de THF mediante una cánula. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de 1 h se volvió a enfriar a 0 °C. En este momento, se añadió una disolución del aldehído 3-1 (80 mg, 0,19 mmol) en 0,6 mL de THF mediante una cánula, lavando con 0,6 mL de THF. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de agitar durante la noche se paró mediante la adición de 10 mL de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL) y la disolución combinada de acetato de etilo se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0% → 100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título (59 mg, 60%).

Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((E)-3-hidroxi-oct-1-enil)-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (4-4). Se añadió NaBH<sub>4</sub> (9,2 mg, 0,24 mmol) a una disolución de la cetona 4-3 (59 mg, 0,12 mmol) en metanol (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se paró mediante la adición de 5 mL de HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la disolución combinada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el compuesto del título (48 mg, 80%).

Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico y Éster metílico de ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(R)-3-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (4-5). Se usó el procedimiento con PPTs/metanol descrito para el esquema 3. La purificación del producto bruto mediante cromatografía rápida en gel de sílice (0% → 100% de acetato de etilo/hexanos) proporcionó los diastereómeros individuales: (R<sub>f</sub> superior, 17 mg, 41%) y (R<sub>f</sub> inferior, 17 mg, 41%).

Ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico y Ácido 5-{3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(R)-3-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil}-tiofen-2-carboxílico (4-6). Los diastereómeros individuales se hidrolizaron hasta los ácidos correspondientes (61% para el diastereómero de R<sub>f</sub> superior y 81% para el diastereómero de R<sub>f</sub> inferior) mediante el uso del procedimiento con LiOH descrito previamente (documento US 20060205800).

Esquema 5



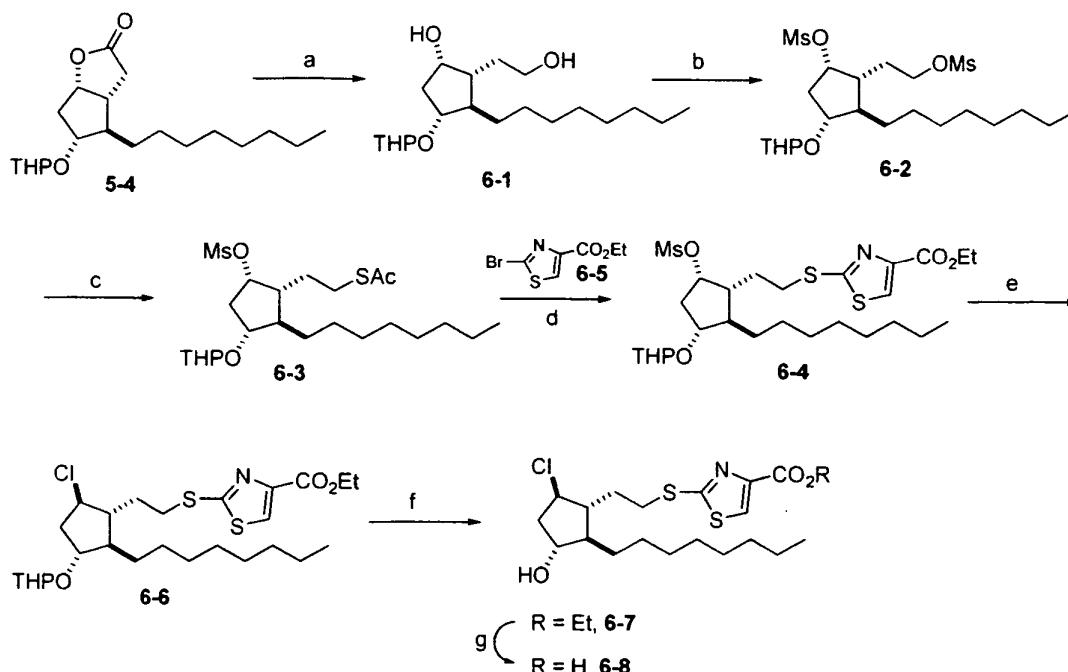
(a) *tert*-BuOK, THF; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; (c) dihidropirano, PPTs, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

5 (3aR,4R,5R,6aS)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-(oct-1-enil)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (5-2). Se secó bromuro de *n*-heptilfosfonio (3,185 g, 7,22 mmol) a vacío durante 3 días y después se resuspendió en THF seco (22 mL). Se añadió *tert*-butóxido potásico (7,2 mL, 7,2 mmol, 1 M/THF), y la disolución roja-naranja resultante se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de (3aR,4R,5R,6aS)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-oxohexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-4-carbaldehído (5-1, 502 mg, 1,78 mmol, Cayman) en 7 mL de THF mediante una cánula, lavando con 3 mL de THF. Después de 1,5 h, la reacción se paró mediante la adición de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3x) y la disolución combinada de acetato de etilo se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Isco Combiflash) proporcionó el compuesto del título (595 mg, 91%).

15 (3aR,4R,5R,6aS)-5-hidroxi-4-octilhexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (5-3). Se agitó una mezcla de 5-2 (595 mg, 1,62 mmol) y un 5% de Pd/C (556 mg, 0,17 mmol) en metanol (80 mL) bajo una presión de 1 atm de H<sub>2</sub> (globo) durante la noche. La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Isco Combiflash) proporcionó el compuesto del título (396 mg, 96%).

20 (3aR,4R,5R,6aS)-4-octil-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (5-4). Se añadió dihidropirano (60 µL, 0,66 mmol) y PPTs (11 mg, 0,045 mmol) a una disolución de 5-3 (81 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (1,2 mL). Después de agitar durante la noche, la reacción se lavó con HCl 1 M, disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Isco Combiflash) proporcionó el compuesto del título (100 mg, 93%).

Esquema 6



(a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF 0 °C; (b)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c)  $\text{KSac}$ , DMF; (d)  $\text{PBU}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{EtOH}$  40 °C; (e)  $\text{Bu}_4\text{NCl}$ , tolueno 55 °C; (f)  $\text{PPTs}$ ,  $\text{MeOH}$  40 °C; (g)  $\text{LiOH}$  1 M, THF.

- 5 (1S,2R,3R,4R)-2-(2-hidroxietil)-3-octil-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentanol (6-1). Se añadió una disolución de  $\text{LiAlH}_4$  (1,5 mL, 1,5 mmol, 1 M/THF) a una disolución a 0 °C de 5-4 (453 mg, 1,34 mmol) en THF (5 mL). Después de 3 h, se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) gota a gota seguido de diclorometano y  $\text{NaOH}$  del 15% (10 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x), y la disolución combinada de diclorometano se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Isco Combiflash) proporcionó el compuesto del título (447 mg, 97%).

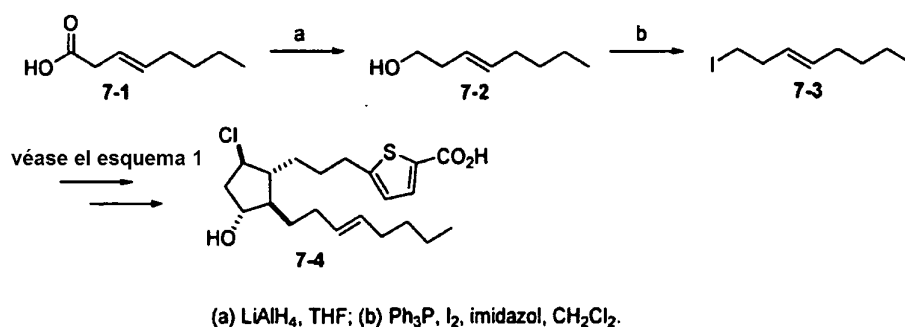
- 10 Metanosulfonato de 2-((1R,2R,3R,5S)-5-(metilsulfonilo)-2-octil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)etilo (6-2). Se añadió  $\text{MsCl}$  (0,60 mL, 7,72 mmol) a una disolución helada de 6-1 (447 mg, 1,31 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,3 mL, 9,33 mmol) en diclorometano (5 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de 3 h se añadió una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x), y la disolución combinada de diclorometano se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Combiflash de Isco) proporcionó el compuesto del título (326 mg, 50%).

- 15 Etanotioato de S-2-((1R,2R,3R,5S)-5-(metilsulfonilo)-2-octil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)etilo (6-3). Se añadió  $\text{KSac}$  (115 mg, 1,01 mmol) a una disolución de 6-2 (326 mg, 0,65 mmol) en 8 mL de DMF. La reacción se dejó con agitación durante la noche y después se añadieron 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), y la disolución combinada de acetato de etilo se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 x 60 mL) y salmuera (50 mL). La disolución se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Combiflash de Isco) proporcionó el compuesto del título (183 mg, 58%).

- 25 2-(2-((1R,2R,3R,5S)-5-(Metilsulfonilo)-2-octil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxilato de etilo (6-4). Se añadió  $\text{PBU}_3$  (20  $\mu\text{L}$ , 0,08 mmol), 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (6-5, 119 mg, 0,50 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (107 mg, 0,77 mmol) a una disolución de 6-3 (183 mg, 0,38 mmol) en 1,6 mL de etanol. La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche y después se añadieron 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL), y la disolución de acetato de etilo se lavó con salmuera (20 mL). La disolución se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Combiflash de Isco) proporcionó el compuesto del título (41 mg, 18%).

- 30 2-(2-((1R,2R,3R,5R)-5-Cloro-2-octil-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)etiltio)tiazol-4-carboxilato de etilo (6-6). Una mezcla de 6-4 (41 mg, 0,069 mmol) y cloruro de tetra-*n*-butilamonio (200 mg, 0,72 mmol) en 1 mL de tolueno se agitó a 55 °C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Isco Combiflash) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 65%).

Esquema 7



(*E*)-oct-3-en-1-ol (7-2). Se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (13,5 mL, 13,5 mmol, 1 M/THF) a una disolución helada de ácido (*E*)-oct-3-enoico (7-1, 1,86 g, 13,1 mmol) en THF (48 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y después de 2 h se enfrió en un baño de hielo y se añadieron lentamente 50 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se añadió NaOH (3 M, 50 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL), y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL) y después se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Isco Combiflash) proporcionó el compuesto del título (1,283 g, 76%).

(*E*)-1-yodooct-3-eno (7-3). Una mezcla de  $\text{Ph}_3\text{P}$  (3,205 g, 12,2 mmol), imidazol (1,221 g, 17,9 mmol), y  $\text{I}_2$  (3,024 g, 11,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (38 mL) se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió una disolución de 7-2 (1,283 g, 10,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,8 mL) mediante una cánula, lavando con 4 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de 3 h, la mezcla se filtró a través de alúmina básica, lavando con un 10% de acetato de etilo/hexanos. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (unidad Isco Combiflash) para proporcionar el compuesto del título (2,323 g, 98%).

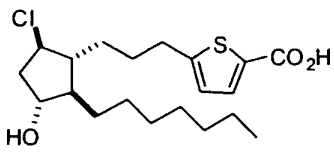
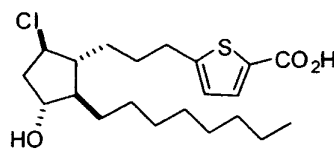
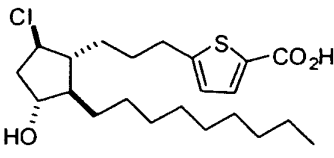
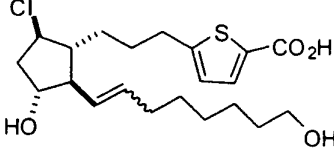
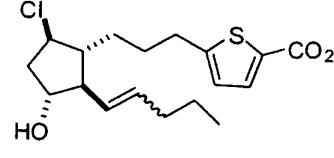
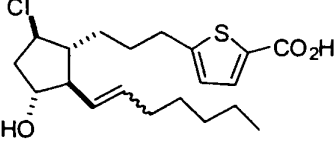
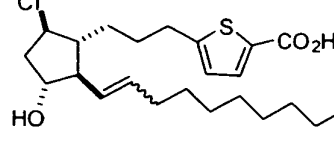
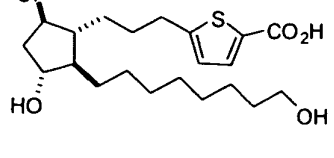
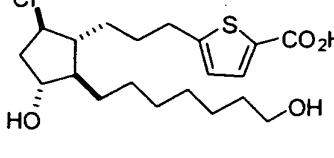
Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((*E*)-oct-3-enil)ciclopentil)propil)tiofen-2-carboxílico (7-4). El compuesto del título se preparó como se describió para 1-7 en el esquema 1.

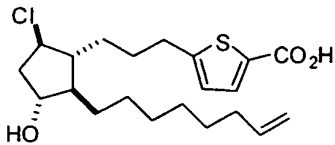
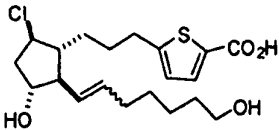
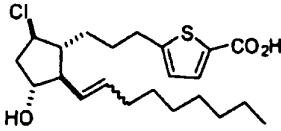
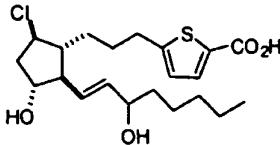
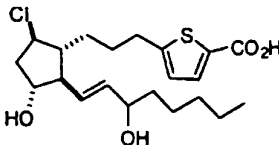
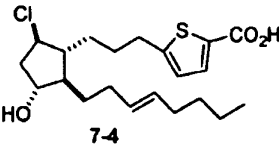
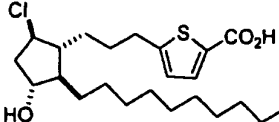
#### Ejemplos In Vitro

La solicitud de patente de Estados Unidos de N° de serie 11/553.143, presentada el 26 de octubre de 2006, incorporada como referencia en la presente memoria, describe los métodos usados para obtener los datos *in vitro* de la Tabla 1 siguiente.

Tabla 1

| Entrada | ESTRUCTURA | EP2                  |            |                                  | EP4                              |            | OTROS RECEPTORES                                       |
|---------|------------|----------------------|------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|--------------------------------------------------------|
|         |            | cAMP<br>CE50<br>(nM) | Ki<br>(nM) | Ca <sup>2+</sup><br>CE50<br>(nM) | Ca <sup>2+</sup><br>CE50<br>(nM) | Ki<br>(nM) | Ca <sup>2+</sup><br>CE50 (nM)                          |
| 1       |            | 1                    | 6          | 74                               | 9099                             | NA         | DP(2084),<br>EP3(1742),<br>TP(187) NA:<br>EP1, FP, IP  |
| 2       |            | 0,7                  | 4          | 405                              | 9380                             | 754        | EP3(5994),<br>DP(1781),<br>TP(2986) NA:<br>EP1, FP, IP |

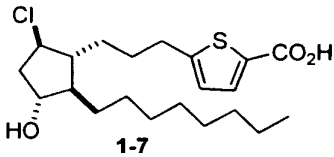
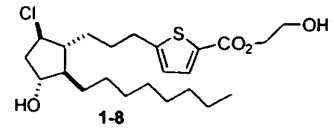
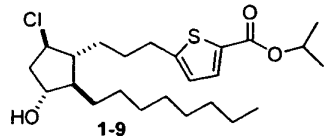
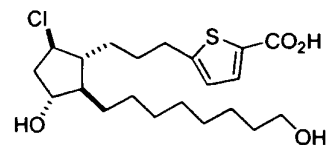
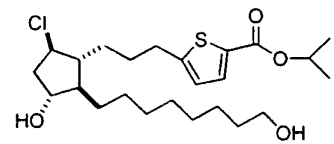
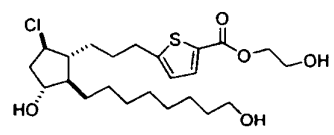
|    |                                                                                     |     |     |     |        |      |                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|--------|------|--------------------------------------------------------------------------|
| 3  |    | 2   | 3   | 67  | 7508   | 330  | DP(2246),<br>EP1(3391),<br>EP3(6658),<br>FP(10K),<br>IP(>10K)<br>TP(10K) |
| 4  |    | 0,4 | 0,5 | 11  | 11.437 | 395  | EP1(18,214),<br>EP3(9526),<br>DP(6768) NA:<br>FP, IP, TP                 |
| 5  |    | 3   | 1,5 | 21  | >10K   | 1225 | EP3(6661)<br>NA: EP1, DP,<br>FP, IP, TP                                  |
| 6  |   | 14  | 37  | 531 |        | NA   | EP1(>10K),<br>DP (1003)<br>NA: EP3, FP,<br>IP, TP                        |
| 7  |  | 55  | 60  | 303 | 14.784 | NA   | DP(573),<br>EP3(1158),<br>TP(249) NA:<br>EP1, FP, IP                     |
| 8  |  | 8   | 14  | 112 | 9.100  | 186  | EP3(544),<br>DP(337),<br>TP(230), NA:<br>EP1, FP, IP                     |
| 9  |  | 15  | 18  | 512 | 34.171 | 695  | DP(10.544)<br>NA: EP1,<br>EP3, FP, IP,<br>TP                             |
| 10 |  | <1  | 5   | 69  | <10K   |      | DP(6133) NA:<br>EP1, EP3,<br>FP, IP, TP                                  |
| 11 |  | 0,3 | 9   | 10  | 23.665 | 1518 | DP(1946) NA:<br>EP1, EP3,<br>FP, IP, TP                                  |

|    |                                                                                     |     |     |      |        |      |                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|------|--------|------|---------------------------------------------------------------------------|
| 12 |    | 0,2 | 3   | 7    | 6466   | 351  | DP(3208),<br>EP1(883),<br>EP3(4990),<br>FP(7570),<br>TP(10.297)<br>NA: IP |
| 13 |    | 3,6 | 60  | 46   | 31.351 | 2389 | DP(253),<br>EP3(11.335)<br>NA: EP1,<br>EP3, FP, IP,<br>TP                 |
| 14 |    | 4   | 6   | 15   | >10K   | 1112 | DP(11.738),<br>EP3(2996)<br>NA: EP1, FP,<br>IP, TP                        |
| 15 |   | 0,4 | 7   | 0,8  | 0,2    | 4    | DP(10),<br>EP1(1,3),<br>EP3(6),<br>TP(178) NA:<br>FP, IP                  |
| 16 |  | 5   | 202 | 26   | 42     | 577  | DP(7732),<br>EP1(86),<br>EP3(421) NA:<br>FP, IP, TP                       |
| 17 |  | 2   | 18  | 51   | 713    | <10K | DP(2800),<br>EP1(4934),<br>EP3(593) NA:<br>FP, IP, TP                     |
| 18 |  | 2   | 6   | 1158 | >>10K  | 7103 | NA: EP1,<br>EP3, DP, FP,<br>IP, TP                                        |

## Ejemplos In Vivo

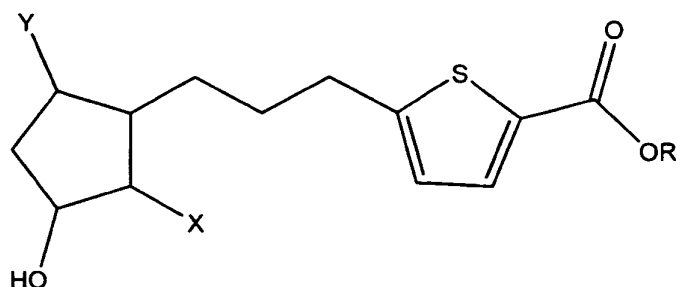
La patente de Estados Unidos N° 7.091.231 describe los métodos usados para obtener los resultados de los ensayos in vivo presentados en la Tabla 2.

Tabla 2

| ENTRADA | ESTRUCTURA                                                                                 | PERRO               |                         | MONO              |                         |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
|         |                                                                                            | Conc.<br>(g/100 mL) | $\Delta$ PIO<br>max.(%) | Hiperemia<br>max. | $\Delta$ PIO<br>max.(%) |
| 1       | <br>1-7   | 0,01%               | 40                      | 1,3               | 31                      |
| 2       | <br>1-8   | 0,01%               | 35                      | 2,0               | 53                      |
| 3       | <br>1-9  | 0,01                | 22                      | 0,9               |                         |
| 5       | <br>1-5 | 0,01                | 22                      | 1,3               | 22                      |
| 6       | <br>1-6 | 0,01                | 21                      | 0,9               | 21                      |
| 7       | <br>1-7 | 0,01                | 33                      | 1,8               | 22                      |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula:



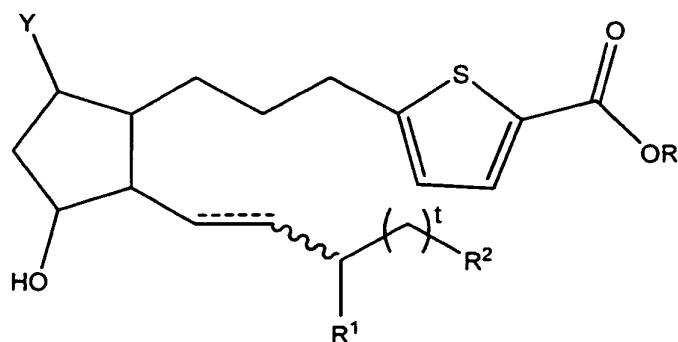
en la que R es H, o R consiste en: 1) alquilo  $C_{1-6}$  o fenilo, y 2) de 0 a 2 restos -OH;

- 5 Y es -Cl, -F, -CN, o  $-CF_3$ ; y

X consiste en: 1) alquilo o alquenilo lineal que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, y 2) de 0 a 3 restos -OH.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X consiste en: 1) alquilo o alquenilo lineal que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, y 2) de 0 a 1 restos -OH.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula:



10

en la que una línea discontinua indica la presencia o ausencia de un enlace,

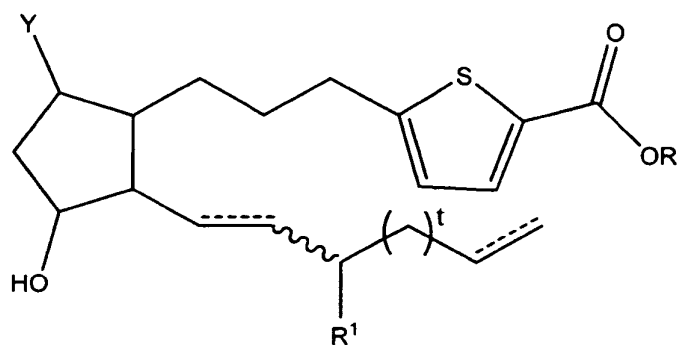
una línea ondulada indica una configuración *cis* o *trans*;

$R^1$  es -H, u -OH;

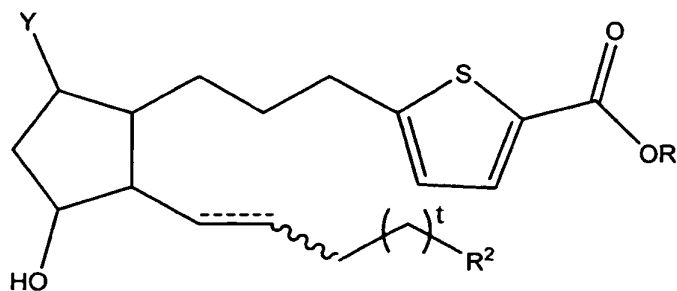
$R^2$  es  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2OH$ , o  $-CH=CH_2$ ;

- 15 t es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

4. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene una fórmula:



5. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene una fórmula:



6. El compuesto de la reivindicación 3, seleccionado de:

Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-pentil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

5 Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-hexil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-heptil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-octil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-nonil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(8-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico;

10 Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-pent-1-enil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-hept-1-enil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-dec-1-enil-3-hidroxi-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(8-hidroxi-octil)ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(7-hidroxi-heptil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico;

15 Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-oct-7-enil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-(7-hidroxi-hept-1-enil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico;

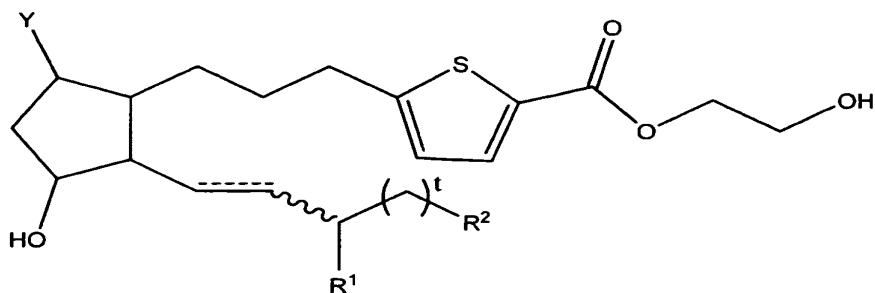
Ácido 5-[3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-non-1-enil-ciclopentil)-propil]-tiofen-2-carboxílico;

Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(R)-3-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico;

y

20 Ácido 5-[3-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-((E)-(S)-3-hidroxi-oct-1-enil)-ciclopentil]-propil]-tiofen-2-carboxílico.

7. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene una fórmula:



8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para el uso en un método de tratamiento del glaucoma.

25 9. Un líquido oftálmicamente aceptable que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un excipiente oftálmicamente aceptable.