

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 067**

51 Int. Cl.:

**C07D 313/06** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

**A61K 31/558** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

**A61P 27/10** (2006.01)

**A61P 27/12** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**C07D 401/06** (2006.01)

**C07D 417/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2010 E 10804397 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2460801**

54 Título: **Compuesto bicíclico y uso del mismo para fines médicos**

30 Prioridad:

**28.07.2009 JP 2009175246**

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

**30.09.2014**

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**KAMBE, TOHRU;  
MARUYAMA, TORU;  
YAMANE, SHINSAKU;  
NAKAYAMA, SATOSHI y  
TANI, KOUSUKE**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 500 067 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

Compuesto bicíclico y uso del mismo para fines médicos

Campo técnico

5 La presente invención se refiere al compuesto 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo o un solvato del mismo.

Antecedentes de la técnica

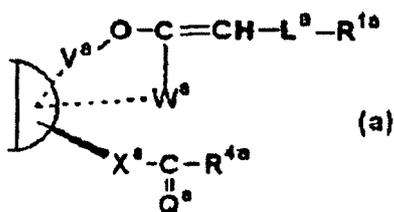
10 El glaucoma es una enfermedad ocular que tiene la característica de un trastorno funcional visual que provoca un defecto del campo de visión transitorio o permanente y disminución de la visión. Esto se deriva de que puesto que se acumula humor acuoso por un trastorno circulatorio del humor acuoso, y aumenta de manera continua la presión intraocular, se comprime el nervio óptico. La disminución de la presión intraocular es eficaz para el tratamiento de glaucoma y, con el fin de disminuir la presión intraocular, por ejemplo, se realiza tratamiento farmacológico (colirio, remedio interno, tratamiento por infusión), tratamiento con láser o tratamiento mediante operación.

15 Previamente, entre las prostaglandinas (PG) que son sustancias fisiológicamente activas, como las que disminuyen la presión intraocular, se conocen PGF y PGI. El desarrollo de un fármaco para tratar glaucoma o hipertensión ocular está progresando usando derivados de las mismas, y hay algunos fármacos que se comercializan actualmente (por ejemplo latanoprost, etc.). Sin embargo, el fármaco de tratamiento del glaucoma existente solo es insuficiente en la acción de disminución de la presión intraocular y sostenibilidad de la eficacia farmacológica y, en el sitio de tratamiento de glaucoma, puesto que están realizándose administración a un tiempo frecuente o una alta concentración, o terapia de uso conjunto de fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción buscando una  
20 acción de disminución de la presión intraocular más fuerte, se teme la manifestación de efectos secundarios. Por este motivo, se desean fármacos que tengan una acción de disminución de la presión intraocular más fuerte y sostenida, y alta seguridad.

Mientras tanto, como compuesto de la técnica anterior de la presente invención, se muestran a modo de ejemplo los siguientes derivados de PG.

25 Como derivado de PG que tiene un esqueleto bicíclico, por ejemplo, se conoce un compuesto de fórmula general (a) (véase la referencia de patente 1):

[Fórmula química 2]



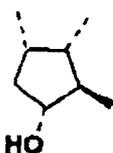
(en la que,

30 [Fórmula química 3]



es

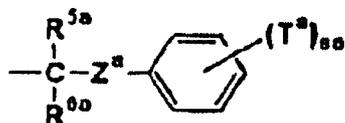
[Fórmula química 4]



35 etc.,  $L^a$  es  $-(CH_2)_{da}-C(R^{2a})_2-$  (en el que  $da$  es de 0 a 5, y  $R^{2a}$  son hidrógeno, metilo o flúor, y son iguales o diferentes), etc.,  $Q^a$  es un átomo de oxígeno, etc.,  $R^{1a}$  es  $COOR^{3a}$  (en el que  $R^{3a}$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 12 átomos de

carbono, etc.), etc., R<sup>4a</sup> es:

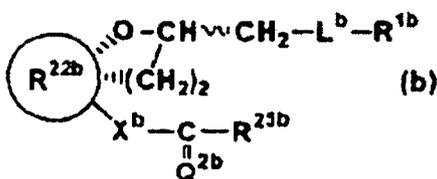
[Fórmula química 5]



- 5 (en la que R<sup>5a</sup> y R<sup>6a</sup> son hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o flúor, y son iguales o diferentes, Z<sup>a</sup> es un átomo de oxígeno, etc., T<sup>a</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, flúor, cloro, etc., y sa es de 0 a 3), etc., V<sup>a</sup> es un enlace de valencia o -CH<sub>2</sub>, W<sup>a</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, h es 1 ó 2, X<sup>a</sup> es trans-CH=CH-, etc. (Se extrajo una parte de las definiciones de grupos).

Además, se conoce un compuesto representado por la fórmula general (b) (véase la referencia de patente 2):

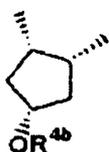
[Fórmula química 6]



10

(en la que L<sup>b</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>db</sub>- (en el que db representa de 1 a 5), etc., Q<sup>2b</sup> representa O, etc., R<sup>1b</sup> representa -COOR<sup>19b</sup> (en el que R<sup>19b</sup> representa un grupo alquilo C1-C12 o un átomo de hidrógeno, etc.), etc., un anillo R<sup>22b</sup> representa:

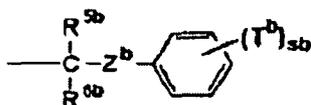
[Fórmula química 7]



15

(en la que R<sup>4b</sup> representa un átomo de hidrógeno, etc.), etc., R<sup>25b</sup> representa:

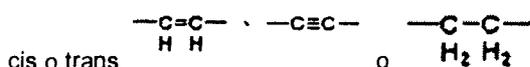
[Fórmula química 8]



20

(en la que R<sup>5b</sup> y R<sup>6b</sup> representan un átomo de hidrógeno, etc., Z<sup>b</sup> representa -O-, etc., T<sup>b</sup> representa un grupo alquilo C1-4, flúor, cloro, trifluorometilo u -OR<sup>7b</sup>- (en el que R<sup>7b</sup> representa alquilo C1-4), sb representa 0, 1, 2 ó 3, y X<sup>b</sup> representa:

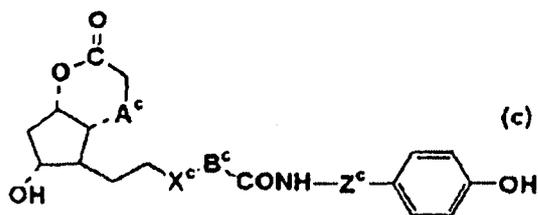
[Fórmula química 9]



(se extrajo una parte de las definiciones de grupos)).

- 25 Además, se conoce un procedimiento para producir un compuesto representado por la fórmula general (c) (véase la referencia de patente 3):

[Fórmula química 10]



(en la que A<sup>c</sup> representa un grupo alquileo C1-2, B<sup>c</sup> representa un grupo alquileo C2-6, X<sup>c</sup> representa C(O), etc., y Z<sup>c</sup> representa un grupo alquileo C1-4, etc. (Se extrajo una parte de las definiciones de grupos)).

5 Mientras tanto, se ha notificado que la actividad agonista sobre un receptor IP entre receptores de PG provoca hiperemia y elevación en una proteína del humor acuoso, y se ha temido la inducción de estimulación sobre los ojos (véanse las referencias de no patente 1 y 2). Por este motivo, puesto que el compuesto descrito en la referencia de patente 2 que es un derivado de PGI<sub>2</sub> tiene actividad agonista sobre un receptor IP, hay una probabilidad de que se induzca la propiedad de estimulación de los ojos, etc.

10 Además, se ha mostrado también que la actividad agonista sobre un receptor EP1 entre receptores de subtipo PGE provoca picor de ojos (véase la referencia de no patente 3).

El compuesto de la presente invención es un compuesto que tiene baja actividad agonista sobre un receptor IP y un receptor EP1, y tiene actividad agonista selectiva sobre un receptor FP, pero en ninguna técnica anterior existe ni la descripción ni la sugerencia referente a tal (selectividad) característica.

Referencias de la técnica anterior

15 Referencias de patentes

Referencia de patente 1: Documento JP-A n.º 52-95644 del boletín

Referencia de patente 2: Patente estadounidense n.º 4.490.548

Referencia de patente 3: Documento JP-A n.º 50-37780 del boletín

Referencias no de patente

20 Referencia de no patente 1: Investigative Ophthalmology & Visual Science, vol. 28, págs. 470-476, 1987

Referencia de no patente 2: Investigative Ophthalmology & Visual Science, vol. 23, págs. 383-392, 1982

Referencia de no patente 3: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 279, n.º 1, págs. 137-142, 1996

### Sumario de la invención

25 Problemas que van a solucionarse mediante la invención

Se desea un compuesto que tenga una acción de disminución de la presión intraocular fuerte y sostenida, y además que no provoque temor a efectos secundarios en los ojos.

Medios para solucionar los problemas

30 Con el fin de solucionar los problemas mencionados anteriormente, los presentes inventores estudiaron intensamente para encontrar un compuesto que tenga una selectividad mejorada en un subtipo de receptor de PG, es decir, un compuesto que tenga baja actividad agonista sobre un receptor IP y un receptor EP1, y que tenga actividad agonista selectiva sobre un receptor FP y, como resultado, completaron la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

35 1. El compuesto 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]joxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo o un solvato del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según 1, o un solvato del mismo,

3. El compuesto según 1, o un solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad ocular y,

40 4. El compuesto para su uso según 1, en el que la enfermedad ocular es glaucoma, hipertensión ocular, edema macular, degeneración macular, elevación de la fuerza de tracción del nervio óptico y la retina, miopía,

hipermetropía, astigmatismo, ojo seco, desprendimiento de retina, cataratas, elevación de la presión intraocular debido a traumatismo o inflamación, elevación de la presión intraocular debido a un fármaco o elevación de la presión intraocular tras una operación.

Efecto de la invención

- 5 El compuesto de la presente invención tiene una acción de disminución de la presión intraocular fuerte y sostenida, y es útil como agente terapéutico para el glaucoma sin tener efectos secundarios sobre los ojos tales como propiedad de estimulación ocular (hiperemia, córnea turbia, etc.), elevación de proteínas del humor, etc.

[Breve descripción de los dibujos]

- 10 [Figura 1] Un gráfico que expresa la transición de la propiedad de estimulación ocular basándose en la puntuación de Draize tras la instilación ocular del compuesto de la presente invención y un compuesto comparativo.

[Figura 2] Un gráfico que expresa la transición de la concentración de una proteína en el humor tras la instilación ocular del compuesto de la presente invención y un compuesto comparativo.

[Figura 3] Muestra un diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo A).

- 15 [Figura 4] Muestra una calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo A).

[Figura 5] Muestra un diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo B).

- 20 [Figura 6] Muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo B).

[Figura 7] Muestra un diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo C).

[Figura 8] Muestra un diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo D).

- 25 [Figura 9] Muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo D).

[Figura 10] Muestra un diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo E).

- 30 [Figura 11] Muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo E).

[Figura 12] Muestra un diagrama de espectro de difracción de rayos X de polvo de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo F).

[Figura 13] Muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de un cristal del compuesto de la presente invención (ejemplo F).

- 35 Modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se explicará en detalle a continuación.

Además el compuesto ópticamente activo en la presente invención puede incluir no sólo compuestos puros al 100%, sino también otros isómeros ópticos o diastereómeros que son puros a menos del 50%.

- 40 En la presente invención, a menos que se indique lo contrario, tal como resulta evidente para un experto en la técnica,

un símbolo:

[Fórmula química 22]



representa que el grupo se une al otro lado del plano del papel (es decir, configuración  $\alpha$ ),

[Fórmula química 23]



representa que el grupo se une al lado frontal del plano del papel (es decir, configuración  $\beta$ ),

[Fórmula química 24]

5



representa una configuración  $\alpha$ , una configuración  $\beta$  o una mezcla de las mismas, y

[Fórmula química 25]



representa una mezcla de configuración  $\alpha$  y configuración  $\beta$ .

- 10 El compuesto de la presente invención puede convertirse en un solvato. Es preferible que el solvato sea poco tóxico y soluble en agua. Los ejemplos de un solvato adecuado incluyen solvatos con, por ejemplo, agua o disolventes a base de alcohol (por ejemplo etanol, etc.).

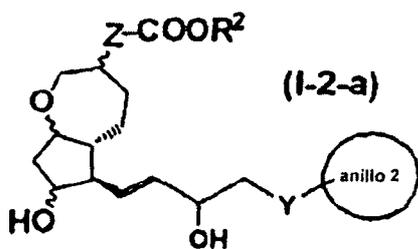
Además, el compuesto representado por la fórmula general (I) puede marcarse con un elemento isotópico (por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ , etc.), etc.

- 15 [Procedimiento para producir el compuesto de la presente invención]

El compuesto de la presente invención puede producirse mediante el método conocido, por ejemplo, el método descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), o puede producirse mejorando apropiadamente los métodos mostrados en los ejemplos, y usando una combinación de los mismos.

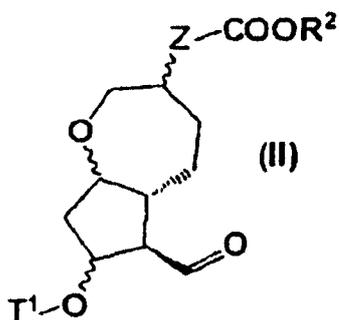
- 20 Un compuesto representado por la fórmula general (I-2-a):

[Fórmula química 27]



- 25 (en la que  $\text{R}^2$  representa un grupo alquilo C1-C6 sustituido opcionalmente con un grupo hidroxilo,  $\text{ONO}_2$  o un grupo alcoxilo C1-4, Z representa (1)  $-(\text{CH}_2)_m-$ , (2)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ , (3)  $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{CH}_2-$  o (4) el anillo 1, A representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, el anillo 1 y el anillo 2 representan cada uno independientemente un carbociclo C3-10 o un heterociclo de 3 a 10 miembros, sustituido opcionalmente con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2)  $\text{CF}_3$ , (3)  $\text{OCF}_3$ , (4) un grupo alcoxilo C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo, Y representa  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ , m representa un número entero de 1 a 6, n representa un número entero de 1 a 4 y p representa un número entero de 1 a 4) puede producirse usando un compuesto representado por la fórmula general (II):

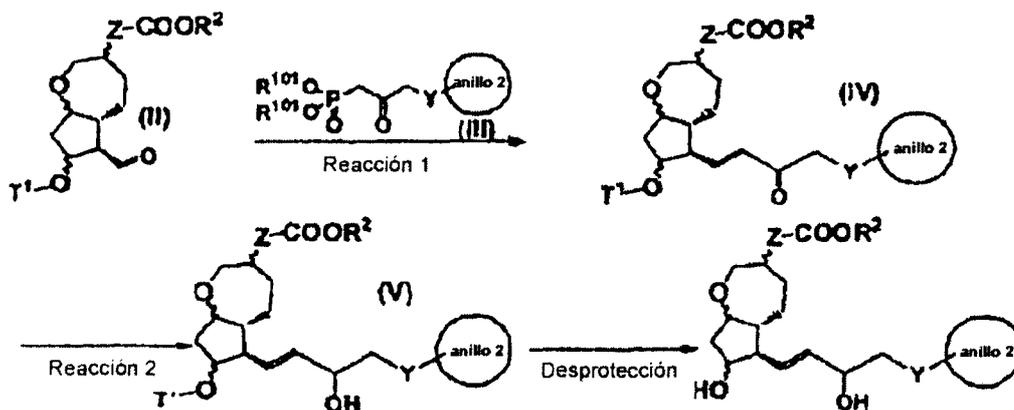
[Fórmula química 28]



(en la que T<sup>1</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo (por ejemplo grupo 2-tetrahidropirano (THP), grupo p-fenilbenzoilo, etc.), y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente) como sustancia de partida, según la siguiente fórmula de etapa de reacción 1.

5 [Fórmula química 29]

Fórmula de etapa de reacción 1



(en la que R<sup>101</sup> representa un grupo alquilo C1-6, y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente).

10 En la fórmula de etapa de reacción 1, la reacción 1 se conoce y, por ejemplo, se realiza haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II) y un compuesto representado por la fórmula general (III) a una temperatura de -20 a 70°C en un disolvente orgánico (por ejemplo tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), dimetoxietano (DME), dioxano, acetonitrilo, etanol, diclorometano etc.) o en agua, o en una disolución mixta de los mismos, en presencia de una base (por ejemplo hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, fosfato de potasio, terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, amina terciaria + cloruro de litio, etc.).

15 En la fórmula de etapa de reacción 1, la reacción 2 se conoce y se realiza haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula general (IV) obtenido en la reacción 1 a de -20 a 50°C en un disolvente orgánico (por ejemplo THF, DME, tolueno, diclorometano, dietil éter, dioxano etc.), en presencia o ausencia de cloruro de cerio usando un agente reductor (por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de zinc, etc.). Además, cuando sólo se produce selectivamente uno de los isómeros estéricos, la reacción se realiza a una temperatura de -100 a 50°C usando un agente reductor asimétrico (por ejemplo clordiisopinocanfenilborano, etc.), o una combinación de un adyuvante asimétrico y un agente reductor ((R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y complejo de hidruro de boro · tetrahidrofurano o complejo de sulfuro de boranodimetilo, (S)-(-)-binaftol e hidruro de aluminio y litio, etc.).

25 En la fórmula de etapa de reacción 1, se conoce una reacción de desprotección de un grupo protector, y puede realizarse mediante la siguiente etapa. Los ejemplos incluyen (1) una reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina, (2) una reacción de desprotección en condición ácida, (3) una reacción de desprotección mediante degradación por hidrogenación, (4) una reacción de desprotección de un grupo sililo, (5) una reacción de desprotección usando un metal, (6) una reacción de desprotección usando un complejo de metal, etc.

Para explicar específicamente estos métodos,

30 La reacción de desprotección (1) mediante hidrólisis alcalina se realiza, por ejemplo, a de 0 a 40°C en un disolvente orgánico (por ejemplo metanol, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), usando un hidróxido de un metal alcalino (por

ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de un metal alcalinotérreo (por ejemplo hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o carbonato (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), o una disolución acuosa de los mismos, o una mezcla de los mismos.

5 La reacción de desprotección (2) en condición ácida se realiza, por ejemplo, a de 0 a 100°C en un disolvente orgánico (por ejemplo diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, metanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, anisol, etc.), en un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, p-tosilato, etc.), o un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (por ejemplo bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.), en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol.

10 La reacción de desprotección (3) mediante degradación hidrogenación se realiza, por ejemplo, a de 0 a 200°C en un disolvente (por ejemplo disolvente a base de éter (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, dietil éter, etc.), disolvente a base de alcohol (por ejemplo metanol, etanol, etc.), disolvente a base de benceno (por ejemplo benceno, tolueno, etc.), disolvente a base de cetona (por ejemplo acetona, metil etil cetona, etc.), disolvente a base de nitrilo (por ejemplo acetonitrilo, etc.), disolvente a base de amida (por ejemplo N,N-dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético, o un disolvente mixto de dos o más de los mismos, etc.), en presencia de un catalizador (por ejemplo paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney, etc.) bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión normal o bajo presión, o en presencia de formiato de amonio.

20 La reacción de desprotección (4) de un grupo sililo se realiza, por ejemplo, a de 0 a 40°C en un disolvente orgánico que es miscible con agua (por ejemplo tetrahidrofurano, acetonitrilo etc.) usando fluoruro de tetrabutilamonio. Alternativamente, la reacción se realiza, por ejemplo, a de -10 a 100°C en un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, p-tosilato, etc.), o un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (por ejemplo bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.).

25 La reacción de desprotección (5) usando un metal se realiza, por ejemplo, a de 0 a 40°C en un disolvente ácido (por ejemplo ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2, o una disolución mixta de cualquiera de esas disoluciones y un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, etc.) en presencia de un polvo de zinc, si es necesario, mientras se aplican ultrasonidos.

30 La reacción de desprotección (6) usando un complejo de metal se realiza, por ejemplo, a de 0 a 40°C en un disolvente orgánico (por ejemplo diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol etc.), agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un reactivo de atrapamiento (por ejemplo hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico, etc.) y/o una sal de ácido orgánico (por ejemplo 2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.), en presencia o ausencia de un reactivo a base de fosfina (por ejemplo trifenilfosfina, etc.), usando un complejo de metal (por ejemplo tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I), etc.).

Adicionalmente, además de las reacciones anteriores, la reacción de desprotección puede realizarse, por ejemplo, mediante el método descrito en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

40 Los ejemplos del grupo protector de un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropirano (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo p-fenilbenzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), etc.

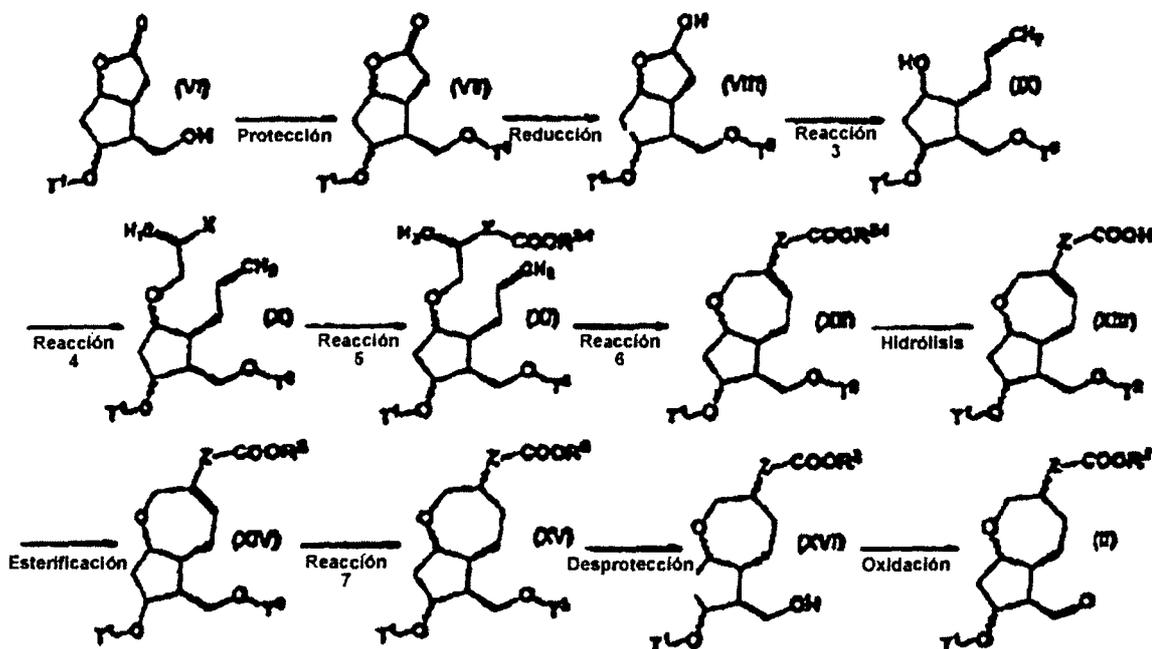
45 Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino incluyen un grupo benciloxicarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), etc.

50 El grupo protector de un grupo hidroxilo no está particularmente limitado, siempre que sea un grupo que pueda dejarse fácil y selectivamente, además de los grupos protectores mencionados anteriormente. Se usan los grupos protectores descritos en, por ejemplo, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

El compuesto representado por la fórmula general (II) puede producirse mediante la siguiente fórmula de etapa de reacción 2.

[Fórmula química 30]

Fórmula de etapa de reacción 2



(en la que T<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo (por ejemplo grupo terc-butildimetilsililo (TBDMS), etc.), X representa un átomo de halógeno o COOR<sup>2-1</sup>, R<sup>2-1</sup> representa el mismo significado que el de R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>2-1</sup> pueden ser iguales o diferentes, y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente)

En la fórmula de etapa de reacción 2, el compuesto representado por la fórmula general (VII) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (VI) a una reacción de protección. Por ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de -100 a 50°C en un disolvente orgánico (por ejemplo DMF, etc.) usando una base (por ejemplo imidazol, etc.) empleando un compuesto de silano (por ejemplo cloruro de trimetilsilano (TMSCl), cloruro de terc-butildimetilsilano (TBSCl), cloruro de terc-butildifenilsilano (TBDPSCI), etc.).

En la fórmula de etapa de reacción 2, el compuesto representado por la fórmula general (VIII) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (VII) a una reacción de reducción. Por ejemplo, la reacción se realiza a de -78 a 80°C en un disolvente orgánico (por ejemplo tolueno, etanol, tetrahidrofurano, hexano, etc.) usando un agente reductor (por ejemplo hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), hidruro de aluminio y litio, etc.).

En la fórmula de etapa de reacción 2, la reacción 3 se conoce, y se realiza, por ejemplo, a una temperatura de -78 a 50°C en un disolvente orgánico (por ejemplo tolueno anhidro, dimetoxietano, tetrahidrofurano etc.) en presencia de una base (por ejemplo hexametildisilazano de litio (LHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), butil-litio, terc-butóxido de potasio, hidruro de sodio, etc.) usando un reactivo de Wittig (por ejemplo bromuro de metiltrifenilfosfonio, etc.).

En la fórmula de etapa de reacción 2, la reacción 4 se conoce, y se realiza, por ejemplo, a de -50 a 120°C en un disolvente orgánico (por ejemplo tetrahidrofurano, DMF, DME, tolueno, etc.) usando una base (por ejemplo hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, butil-litio, hidróxido de sodio etc.) empleando haluro de alquilo (por ejemplo 2-(bromometil)acrilato de etilo, 2,3-dibromopropeno, etc.).

En el presente documento, cuando X representa COOR<sup>2-1</sup> en el compuesto de fórmula general (X), el compuesto objetivo puede producirse sometiendo el compuesto de fórmula general (X) como tal a la reacción 6, sin la siguiente reacción 5.

En la fórmula de etapa de reacción 2, la reacción 5 se conoce, y se realiza, por ejemplo, a una temperatura de temperatura ambiente a 120°C en un disolvente orgánico (por ejemplo tolueno, THF, DMF, etc.) en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (Pd(P(t-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), etc.), usando un compuesto de organozinc (por ejemplo un compuesto representado por la siguiente fórmula general (X-1):

[Fórmula química 31]



(en la que X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno, y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente), etc.).

En la fórmula de etapa de reacción 2, la reacción 6 se conoce, y se realiza, por ejemplo, a una temperatura de 20 a 80°C en un disolvente orgánico (por ejemplo tolueno, diclorometano, dicloroetano, etc.) usando un catalizador de metátesis (por ejemplo bis(terc-butóxido) de 2,6-diisopropilfenilimidonaofilidenmorbidenio (VI), bis(hexafluoroterc-butóxido) de 2,6-diisopropilfenilimidonaofilidenmorbidenio (VI), etc.).

En la fórmula de etapa de reacción 2, el compuesto representado por la fórmula general (XIII) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (XII) a una reacción de hidrólisis. Por ejemplo, la reacción se realiza a de 0 a 80°C en presencia de un hidróxido de un metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.) en un disolvente acuoso (por ejemplo un disolvente mixto de un disolvente a base de alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, etc.) y agua).

En la fórmula de etapa de reacción 2, el compuesto representado por la fórmula general (XIV) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (XIII) a una reacción de esterificación. Los ejemplos de la reacción de esterificación incluyen:

- (1) un método usando alquilo halogenado,
- (2) un método usando un haluro de ácido,
- (3) un método usando un anhídrido de ácido mixto,
- (4) un método usando un agente de condensación, etc.

Para explicar específicamente un método usando haluro de alquilo como ejemplo, por ejemplo, el método se realiza haciendo reaccionar ácido carboxílico con haluro de alquilo a de 0 a 150°C en un disolvente orgánico (por ejemplo acetonitrilo, acetona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, etc.) en presencia de carbonato (por ejemplo carbonato de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), una base orgánica (por ejemplo dimetilformamida, trietilamina, diisopropiletilamina, etc.) o hidruro de un alquil-metal (hidruro de sodio, etc.).

En la fórmula de etapa de reacción 2, la reacción 7 se conoce, y se realiza (1) mediante una reacción a de 0°C a 80°C bajo presión atmosférica o una alta presión usando un catalizador de metal (por ejemplo paladio-carbono, óxido de platino, rodio-alúmina, níquel Raney, complejo de Wilkinson, catalizador de rutenio, catalizador de iridio, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo metanol, etanol, acetato de etilo, diclorometano, dicloroetano, etc.) usando, por ejemplo, un gas de hidrógeno, o

(2) mediante una reacción a de -40 a 80°C usando un agente reductor (por ejemplo borohidruro de sodio, etc.) en un disolvente orgánico (por ejemplo metanol, etanol, etc.) en presencia o ausencia de cloruro de cerio, etc. como aditivo.

Entre los productos obtenidos mediante la reacción 7, tras fraccionarse un isómero óptico deseado mediante resolución óptica mediante un método convencional (por ejemplo un método usando una columna de resolución óptica), si es necesario, se realiza la reacción de protección mencionada anteriormente, de ese modo, puede producirse el compuesto representado por la fórmula general (XV).

Entre la fórmula de etapa de reacción 2, el compuesto representado por la fórmula general (XVI) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (XV) a la reacción de desprotección mencionada anteriormente.

En la fórmula de etapa de reacción 2, el compuesto representado por la fórmula general (II) puede producirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (XVI) a una reacción de oxidación. Los ejemplos de la reacción de oxidación incluyen:

- (1) un método usando oxidación con DMSO (por ejemplo oxidación de Swern),
- (2) un método usando un reactivo de Dess-Martin,

(3) un método usando un reactivo de TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo), etc.

Para explicar específicamente el método usando oxidación con DMSO como ejemplo, por ejemplo, el método se realiza haciendo reaccionar un compuesto de alcohol en un disolvente orgánico (por ejemplo cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, etc.) en presencia de un agente activante (por ejemplo cloruro de oxalilo, anhídrido de ácido acético, complejo de piridina-trióxido de azufre, etc.), y un agente oxidante (por ejemplo dimetilsulfóxido, etc.) y, además, haciendo reaccionar una amina terciaria (por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-etilpiperidina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, etc.) a de -78 a 40°C.

En la fórmula de etapa de reacción 2, como compuesto que tiene un símbolo:

[Fórmula química 32]



- 5 puede usarse un compuesto obtenido realizando resolución óptica mediante un método convencional (por ejemplo un método usando columna de resolución óptica) de antemano, y fraccionando un isómero óptico deseado.
- En cada reacción en la presente memoria descriptiva, el compuesto usado como material sin procesar de partida, y el compuesto representado por la fórmula general (III) o la fórmula general (VI) se conocen, o pueden producirse fácilmente mediante el método conocido.
- 10 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede realizarse una reacción acompañada de calor usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas, tal como resulta evidente para un experto en la técnica.
- En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede usarse apropiadamente un reactivo soportado en fase sólida soportado sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno, polietilenglicol, etc.).
- 15 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, el producto de reacción puede purificarse mediante un medio de purificación normal, por ejemplo, un método tal como destilación a presión normal o a presión reducida, cromatografía de líquidos de alta resolución usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, una resina de intercambio iónico, una resina eliminadora, o cromatografía en columna o lavado, recristalización, etc. La purificación puede realizarse para cada reacción, o puede realizarse tras la finalización de algunas reacciones.
- 20 [Toxicidad]
- El compuesto de la presente invención tiene una toxicidad muy baja, tiene poca, por ejemplo, propiedad de estimulación de los ojos (hiperemia, enturbiamiento corneal, etc.), elevación de proteínas del humor acuoso, etc., y puede usarse de manera segura como medicamento.
- [Aplicación para medicamento]
- 25 Puesto que el compuesto de la presente invención tiene actividad agonista de FP selectiva, basándose en su acción de disminución de la presión intraocular, es útil como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad ocular, por ejemplo, glaucoma (glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma de ángulo cerrado crónico, glaucoma de ángulo cerrado secundario, glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de ángulo abierto secundario, glaucoma congénito, glaucoma de presión normal, glaucoma por hiperproducción acuosa, etc.), hipertensión ocular, edema macular, degeneración macular, elevación de la fuerza de tracción de la retina y el nervio óptico, miopía, hipermetropía, astigmatismo, ojo seco, desprendimiento de retina, cataratas, elevación de la presión ocular debido a traumatismo o inflamación, elevación de la presión ocular debido a un fármaco tal como un esteroide o un agente hormonal, elevación de la presión intraocular tras una operación, etc.
- 30 Además, puesto que el compuesto de la presente invención tiene actividad agonista de FP, también es útil como inductor del parto, ecabólico, oxiótico, agente terapéutico para dismenorrea, agente terapéutico para osteoporosis, agente revulsivo de quemaduras solares, agente de prevención de las canas, promotor del crecimiento del cabello, extensor de pestañas, agente terapéutico para la enfermedad de Meniere, agente terapéutico para la enfermedad del laberinto, etc.
- 35 El compuesto de la presente invención puede administrarse como un fármaco de uso conjunto, mediante combinación con otro fármaco para:
- 40 1) complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto,  
2) mejorar el estado dinámico-absorción del compuesto, disminuir la dosis, y/o  
3) aliviar los efectos secundarios del compuesto.
- 45 El fármaco de uso conjunto del compuesto de la presente invención y otro fármaco puede administrarse en forma de un agente de composición en el que ambos componentes se incorporan en una preparación, o puede tomar la forma de administración de preparaciones separadas. Cuando se administran mediante formulación en preparaciones separadas, se incluye la administración mediante administración simultánea y lapso de tiempo. Además, en la administración de lapso de tiempo, el compuesto de la presente invención puede administrarse antes, y el otro fármaco puede administrarse después, o el otro fármaco puede administrarse antes, y el compuesto de la presente invención puede administrarse después. Los métodos de administración respectivos pueden ser iguales o diferentes.
- 50

Mediante el fármaco de uso conjunto, la enfermedad sobre la que se ejerce el efecto de prevención y/o tratamiento no está particularmente limitada, sino que la enfermedad puede ser una enfermedad sobre la que se complementa y/o potencia el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de otro fármaco para complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento sobre el glaucoma del compuesto de la presente invención incluyen agonistas de nervios simpáticos (agonistas  $\alpha_2$ : por ejemplo clorhidrato de apraclonidina, etc., agonista  $\beta_2$ : por ejemplo clorhidrato de dipivefrina, etc.), agonistas de nervios parasimpáticos (por ejemplo clorhidrato de pilocarpina, carbacol, demecario, ecotiofato o bromuro de distigmina, etc.), supresores de nervios simpáticos ( $\alpha_1$  bloqueante: por ejemplo clorhidrato de bunazosina, etc.,  $\beta$  bloqueante por ejemplo maleato de timolol, clorhidrato de befunolol, clorhidrato de carteolol o clorhidrato de betaxolol, etc.,  $\alpha_1\beta$  bloqueante, por ejemplo clorhidrato de levobunolol, nipradilol, etc.), fármacos de prostaglandina (por ejemplo isopropil unoprostone, latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, agonista de EP2, agonista de EP4 o agonista de DP, etc.), inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo acetazolamida, diclofenamida, metazolamida, clorhidrato de dorzolamida o brinzolamida, etc.), agentes hiperosmóticos (por ejemplo glicerina, preparación que incorpora glicerina y fructosa, isosorbida o D-manitol etc.), inhibidores de ROCK (Rho cinasa) (por ejemplo Y-27632, etc.), antagonistas de NMDA, etc.

Además, el agente terapéutico para glaucoma que va a combinarse con el compuesto de la presente invención incluye no sólo agentes terapéuticos que se han descubierto hasta ahora, sino también agentes terapéuticos que se descubrirán desde ahora en adelante.

El compuesto de la presente invención se administra habitualmente por vía sistémica o por vía local en una forma oral o parenteral. Los ejemplos del agente oral incluyen fármacos líquidos para aplicación interna (por ejemplo elixires, jarabes, agentes acuosos farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones), preparaciones sólidas para aplicación interna (por ejemplo comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales, comprimidos que se disgregan por vía oral), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina, microcápsulas), polvos, gránulos, trociscos), etc. Los ejemplos de los agentes parenterales incluyen disoluciones (por ejemplo inyectables (inyectables subcutáneos, inyectables intravenosos, inyectables intramusculares, inyectables intraperitoneales, infusiones, etc.), colirio (por ejemplo colirio acuoso (colirio acuoso, colirio de suspensiones acuosas, colirio viscoso, colirio solubilizado, etc.), colirio no acuoso (colirio no acuoso, colirio de suspensiones no acuosas, etc.)), etc.), preparaciones externas (por ejemplo pomada (pomada ocular, etc.)), gotas para los oídos, etc. Estas preparaciones pueden ser agentes de liberación controlada tales como preparaciones de liberación rápida y preparaciones de liberación sostenida. Estas preparaciones pueden producirse mediante el método conocido, por ejemplo, el método descrito en la farmacopea japonesa, etc.

Se producen disoluciones para aplicación interna como agente oral disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un diluyente que se usa generalmente (por ejemplo agua purificada, etanol o una disolución mixta de los mismos, etc.). Además, esta disolución puede contener agentes humectantes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, sabores, agentes aromáticos, conservantes, tampones, etc.

Se formulan preparaciones sólidas para aplicación interna como agente oral en preparaciones según un método convencional mezclando un principio activo con excipientes (por ejemplo lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), aglutinantes (por ejemplo hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio, etc.), agentes disgregantes (por ejemplo glicolato cálcico de celulosa, etc.), lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, etc.), estabilizadores, solubilizantes (ácido glutámico, ácido aspártico, etc.), etc. Además, si es necesario, las preparaciones pueden cubrirse con agentes de recubrimiento (por ejemplo azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), o pueden cubrirse con dos o más capas.

La preparación externa como agente parenteral se produce mediante el método conocido, o formulación que se usa habitualmente. Por ejemplo, las preparaciones de pomada se producen amasando un principio activo en una base o fundiendo un principio activo en una base. Se selecciona una base de pomada de bases que se conocen, o se usan habitualmente. Por ejemplo, se usa una base de pomada seleccionada de ácidos grasos superiores o ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo ácido adípico, ácido mirfístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de ácido adípico, éster de ácido mirfístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, éster de ácido oleico, etc.), ceras (por ejemplo cera de abejas, cera de ballena, ceresina, etc.), tensioactivos (por ejemplo éster de ácido fosfórico de alquil éter de polioxietileno, etc.), alcoholes superiores (por ejemplo cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, etc.), aceites de silicona (por ejemplo dimetilpolisiloxano, etc.), hidrocarburos (por ejemplo vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), glicoles (por ejemplo etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol, etc.), aceites vegetales (por ejemplo aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina, etc.), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, escualeno, etc.), agua, promotor de la absorción y agentes de prevención de erupciones, solos, o se usa una mezcla de dos o más clases. Además, la base de pomada puede contener humectantes, conservantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes colorantes, etc.

El inyectable como agente parenteral incluye disoluciones, suspensiones, emulsiones e inyectables sólidos que se usan disolviendo o suspendiendo un sólido en un disolvente con el uso. El inyectable se usa, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un disolvente. Como disolvente, por ejemplo, se

- usan agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, etc., y una combinación de los mismos. Además, este inyectable puede contener estabilizadores, solubilizantes (por ejemplo ácido glutámico, ácido aspártico, polisorbato 80 (marca comercial registrada), etc.), agentes de suspensión, emulsionantes, agentes calmantes, tampones, conservantes, etc. Estos se producen mediante esterilización en una etapa final, o mediante un medio de operación por esterilización. Alternativamente, se produce un agente sólido estéril, por ejemplo, un producto liofilizado, y también puede usarse mediante esterilización antes del uso del mismo, o también puede usarse disolviendo el producto en agua destilada estéril para inyección u otro disolvente.
- 5
- 10 Los ejemplos de una forma farmacéutica preferible del compuesto de la presente invención incluyen colirio, pomadas oculares, comprimidos, etc., y más preferible es el colirio o la pomada ocular. Estos pueden formularse en preparaciones usando la técnica usada generalmente. Por ejemplo, en el caso de colirio, pueden incorporarse apropiadamente aditivos, agentes de tonicidad, tampones, agentes de ajuste del pH, solubilizantes, espesantes, estabilizadores, conservantes, etc. Alternativamente, también puede obtenerse un colirio estable añadiendo agentes de ajuste del pH, espesantes o dispersantes, y fármacos en suspensión.
- 15 Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen glicerina, propilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sorbitol, manitol, etc.
- Los ejemplos del tampón incluyen ácido fosfórico, fosfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido  $\epsilon$ -aminocaproico, etc.
- Los ejemplos del agente de ajuste del pH incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ácido bórico, bórax, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, etc.
- 20 Los ejemplos del solubilizante incluyen polisorbato 80, aceite de ricino 60 endurecido con polioxietileno, macrogol 4000, etc.
- Los ejemplos del espesante y dispersante incluyen polímeros a base de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, etc., y los ejemplos del estabilizante incluyen ácido edético y edetato de sodio, etc.
- 25 Los ejemplos del conservante (agente antiséptico) incluyen ácido sórbico de uso general, sorbato de potasio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de propilo, clorobutanol, etc., y estos conservantes pueden usarse también combinándolos.
- En colirio que contiene el principio activo de la presente invención, es deseable que el pH se fije a de 4,0 a 8,5, y es deseable que la razón de presión osmótica se fije a aproximadamente 1,0.
- 30 Una dosis del principio activo de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del síntoma, la edad, la forma farmacéutica, etc. y, en el caso del agente oral, pueden administrarse preferiblemente de 1 a 1000 mg, más preferiblemente de 5 a 300 mg de una vez a unas cuantas veces (por ejemplo de una a tres veces) al día. En el caso de colirio, pueden administrarse de una a unas cuantas gotas que tienen una concentración de preferiblemente el 0,000001 al 5% (p/v), más preferiblemente del 0,00001 al 0,05% (p/v) como cantidad de una vez a los ojos de una vez a unas cuantas veces (por ejemplo de una a ocho veces) al día. Además, en el caso de la pomada ocular, puede cubrirse con una pomada ocular que tiene una concentración de preferiblemente el 0,000001 al 5% (p/p), más preferiblemente del 0,00001 al 0,05% (p/p) de una vez a unas cuantas veces (por ejemplo de una a cuatro veces) al día.
- 35 Por supuesto, dado que la dosis varía dependiendo de una variedad de condiciones tal como se describió anteriormente, una cantidad menor que la dosis mencionada anteriormente es suficiente en algunos casos, o es necesaria una cantidad que excede el intervalo en algunos casos.
- 40
- Ejemplos**
- La presente invención se describirá ahora en detalle a continuación a modo de ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos.
- 45 Un disolvente en un paréntesis mostrado en un lugar de separación mediante cromatografía y CCF indica un disolvente de elución o un disolvente de desarrollo usado, y una razón representa una razón volumétrica.
- Los datos de RMN son datos de  $^1\text{H}$ -RMN a menos que se indique lo contrario.
- Un disolvente usado en una medición se indica en un paréntesis mostrado en un lugar de RMN.
- 50 Un nombre de compuesto usado en la presente memoria descriptiva se nombró generalmente usando un programa informático, ACD/Name (marca comercial registrada) de Advanced Chemistry Development, que realiza denominaciones según la regla de la IUPAC, o según la nomenclatura de la IUPAC.
- A continuación todos los ejemplos están fuera del alcance de la presente invención con la excepción del ejemplo 16

(25) que es el compuesto de la presente invención.

Ejemplo 1: (3aR,4S,5R,6aS)-4-(((Dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona

5 A una disolución en dimetilformamida (a continuación en el presente documento, abreviada DMF en algunos casos) (100 ml) de (3aR,4S,5R,6aS)-4-(hidroximetil)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (50 g) se le añadieron secuencialmente imidazol (29,22 g) y terc-butildimetilclorosilano (30,87 g) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una pequeña cantidad de etanol, se vertió la disolución de reacción en agua con hielo y se extrajo esto con acetato de etilo:hexano (2:3). Se lavó el extracto con ácido clorhídrico 1 N, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (76,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,42 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 2: (3aR,4S,5R,6aS)-4-(((Dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol

15 Bajo atmósfera de argón, se enfrió una disolución en tolueno anhidro (390 ml) del compuesto (76,2 g) producido en el ejemplo 1 hasta -70°C, se añadió gota a gota una disolución en tolueno 1 mol/l (212,4 ml) de hidruro de diisobutilaluminio a lo largo de aproximadamente 1 hora y se agitó la mezcla durante 30 minutos tal cual. Tras completarse la reacción, se diluyó la disolución de reacción con terc-butil metil éter (a continuación en el presente documento, abreviado MTBE en algunos casos) (400 ml), y se añadió una disolución acuosa saturada de sulfato de sodio. Se filtró el precipitado blanco precipitado con Celite (nombre comercial) y se concentró el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (80,7 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 3: (1S,2R,3S,4R)-2-Alil-3-(((Dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentanol

25 Bajo atmósfera de argón, se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (a continuación en el presente documento, abreviado THF en algunos casos) 1,6 M (500 ml) de hexametilidisilazano de litio a una suspensión en tolueno anhidro (300 ml) de bromuro de metiltrifenilfosfonio (326,6 g) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió de nuevo la mezcla hasta -70°C, se añadió gota a gota una disolución en tolueno anhidro (400 ml) del compuesto (85,2 g) producido en el ejemplo 2 a lo largo de aproximadamente 1,5 horas y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante con un aparato en columna (Hiflash-SI, tamaño 5L x 4, hexano:acetato de etilo = 100:0→85:15→75:25) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (41,87 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 4: (((1S,2R,3S,5R)-2-Alil-3-((2-bromo-2-propen-1-il)oxi)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]metoxi)(dimetil)(2-metil-2-propanil)silano

40 Bajo atmósfera de argón, se colocó 2,3-dibromopropeno (8,4 ml, 81,0 mmol) en un matraz y se enfrió esto hasta una temperatura interna de 5°C usando agua con hielo. Se colocó en el mismo hidruro de sodio (2,16 g, 54,1 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se añadió gota a gota el compuesto (10 g, 27 mmol) producido en el ejemplo 3 a lo largo de 50 minutos y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió cuidadosamente la disolución de reacción en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo esto con MTBE, se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→80:20) proporcionó el compuesto del título (10,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,72 hexano:acetato de etilo = 9:1).

Ejemplo 5: 5-(((1S,2R,3S,4R)-2-Alil-3-(((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]oxi)metil)-5-hexanoato de etilo

50 Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (10,9 g, 22,2 mmol) producido en el ejemplo 4 en tolueno (100 ml) y se añadió bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilzinc (disolución en TLF 0,5 mol/l, 133 ml, 66,7 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (567 mg, 1,11 mmol) y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se enfrió esto hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se concentró esto. Se disolvió el residuo resultante en MTBE y se filtró esto usando Celite (nombre

comercial). Se lavó el filtrado con una disolución acuosa de cloruro de amonio, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se concentró. Purificación con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10→50:50) para obtener el compuesto del título (9,73 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

5 CCF: Rf 0,65 (hexano:acetato de etilo = 9:1).

Ejemplo 6: 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil}-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de etilo

10 Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (400 mg, 0,762 mmol) producido en el ejemplo 5 en tolueno (76 ml). Se añadió el catalizador de Schrock (bis(hexafluoro-terc-butóxido) de 2,6-diisopropilfenilimidonaofilidenmorbidenio (VI)) (785 mg, 0,925 mmol) para realizar una reacción a 85°C durante 18 horas. Tras dejar enfriar, se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10→50:50) para obtener el compuesto del título (4,8 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

15 Ejemplo 7: Ácido 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil}-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

20 Se disolvió el compuesto (7,63 g, 15,4 mmol) producido en el ejemplo 6 en etanol (60 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2,0 mol/l (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la reacción y se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 mol/l, seguido por extracción. Se lavó el extracto con solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se usó el compuesto del título resultante en una reacción posterior sin purificación.

CCF: Rf 0,48 (cloroformo:metanol = 9,1)

Ejemplo 8: 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil}-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

25 Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (15,4 mmol) producido en el ejemplo 8 en DMF, se añadieron carbonato de potasio (5,31 g, 38,5 mmol) y yoduro de isopropilo (2,31 ml, 23,1 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas. Tras enfriar, se añadieron MTBE y agua, y se extrajo esto, se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10→50:50) proporcionó el compuesto del título (7,25 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

30 CCF: Rf 0,90 (acetato de etilo).

Ejemplo 9: 4-[(5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil}-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

35 Bajo atmósfera de argón, se desgasificó una disolución en diclorometano (62 ml) del compuesto (4,85 g, 9,45 mmol) producido en el ejemplo 8 usando ultrasonidos y se realizó sustitución de argón. Se añadió el catalizador de Crabtree (hexafluorofosfato de (triciclohexilfosfina)(1,5-ciclooctadieno)(piridina)iridio (I)) (760 mg, 0,945 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y 50 minutos bajo atmósfera de hidrógeno. Se concentró la disolución a presión reducida y se purificó con un aparato en columna (HiFlash-SI, tamaño 2L, hexano→acetato de etilo:hexano = 3:7) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (3,05 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,72 (hexano:acetato de etilo = 1:2).

Ejemplo 10 (1): 4-[(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil}-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

45 Ejemplo 10 (2): 4-[(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil}-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

50 Bajo atmósfera de argón, se enfrió una disolución en diclorometano (60 ml) del compuesto (3,02 g, 5,89 mmol) producido en el ejemplo 9 hasta -20°C. Se añadió una disolución de cloruro de dimetilaluminio (disolución en hexano 1,0 M) y se agitó la mezcla durante 3 horas y 40 minutos mientras se elevaba la temperatura hasta temperatura ambiente. Se vertió la disolución de reacción en una disolución acuosa saturada enfriada con hielo de bicarbonato de sodio, se añadió sal de Rochelle y se agitó la mezcla durante 40 minutos. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces y se lavaron las fases orgánicas recogidas con solución salina saturada y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida y se purificó con un aparato en columna (HiFlash-SI, tamaño 5L, tolueno:acetona = 10:1) fabricado por Yamazen Corporation una vez, y con (HiFlash-SI, tamaño

2L+YAMAZEN ULTRA PACK SI-C, tamaño 37x300, tolueno:acetona = 10:1 dos veces para obtener el compuesto (1,60 g) del ejemplo 10 (1) y el compuesto (810 mg) del ejemplo 10 (2) que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,30 (tolueno:acetona = 9:1) (compuesto del ejemplo 10 (1));

5 CCF: Rf 0,31 (tolueno:acetona = 9:1) (compuesto del ejemplo 10 (2)).

Ejemplo 11: 4-[(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

10 Bajo atmósfera de argón, se añadieron 3,4-dihidro-2H-piran (403 µl, 4,42 mmol) y ácido tósico monohidratado (10 mg, 0,111 mmol) a una disolución en tolueno (1,85 ml) del compuesto (1,58 g, 3,69 mmol) producido en el ejemplo 10 (1) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió ácido tósico monohidratado (10 mg, 0,111 mmol), se agitó la mezcla durante 45 minutos, se añadió trietilamina (100 µl) y se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Purificación con un aparato en columna (HiFlash-SI, tamaño 2L, hexano→acetato de etilo:hexano = 3:7) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (1,82 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 12: 4-[(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-(Hidroximetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

20 Bajo atmósfera de argón, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (7 ml, disolución en THF 1,0 M) a una disolución en THF (3,6 ml) del compuesto (1,81 g, 3,53 mmol) producido en el ejemplo 11 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 70 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (3,5 ml, disolución en THF 1,0 mol/l) y se agitó adicionalmente la mezcla a 45°C durante 100 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (100 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio una vez y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio una vez, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida y se purificó con un aparato en columna (HiFlash-SI, tamaño L, acetato de etilo:hexano = 2:8→acetato de etilo:hexano = 8:2) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (1,21 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25 CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 1:2).

Ejemplo 13: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-Formil-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

30 Bajo atmósfera de argón, se añadieron dimetilsulfóxido (a continuación en el presente documento, abreviado DMSO en algunos casos) (1,8 ml) y diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,56 mmol) a una disolución en acetato de etilo (4 ml) del compuesto (623 mg, 1,76 mmol) producido en el ejemplo 12 y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió un complejo de piridina-trióxido de azufre (840 mg, 5,28 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 40 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo y se vertió en ácido clorhídrico enfriado con hielo (0,5 N). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo una vez y se lavaron las fases orgánicas recogidas con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio una vez, y con solución salina saturada, y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida para obtener un producto bruto (634 mg) del compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,73 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

40 Ejemplo 14: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3-Oxo-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

45 Bajo atmósfera de argón, se añadieron (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo (826 mg, 3,20 mmol) y fosfato de potasio (679 mg, 3,20 mmol) a una disolución en THF (16 ml) del compuesto (634 mg, 1,60 mmol) producido en el ejemplo 13 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante un día. Se añadió la disolución de reacción a una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavaron las fases orgánicas recogidas con solución salina saturada y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida y se purificó con un aparato en columna (HiFlash-SI, tamaño L, hexano→acetato de etilo:hexano = 4:6) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (426 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

50 CCF: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

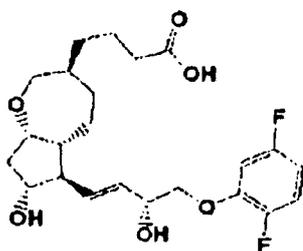
Ejemplo 15: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-3-Hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

5 Se añadió (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (65  $\mu$ l, disolución en tolueno 1 mol/l, 0,065 mmol) a una disolución en THF (16 ml) del compuesto (137 mg, 0,259 mmol) producido en el ejemplo 14. Se añadió gota a gota un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (155  $\mu$ l, disolución en tolueno 1 mol/l, 0,155 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, se diluyó la disolución con acetato de etilo y se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces y se lavaron las fases orgánicas recogidas con solución salina saturada y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución resultante a presión reducida para obtener el producto bruto (151 mg) del compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

10 Ejemplo 16 (1): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

[Fórmula química 33]



15 Se añadieron THF (400  $\mu$ l) y agua (400  $\mu$ l) a una disolución en ácido acético (800  $\mu$ l) del compuesto (151 mg, 0,259 mmol) producido en el ejemplo 15 y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 horas y 30 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó con un aparato en columna (HiFlash-SI, tamaño S, acetato de etilo:hexano = 1:1→acetato de etilo) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (74 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 20:1);

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90-1,19, 1,22, 1,36-1,83, 1,84-1,96, 2,03-2,18, 2,23, 2,41-2,53, 2,57, 2,84-2,97, 3,64-3,80, 3,83-3,91, 3,92-4,09, 4,44-4,59, 4,88-5,09, 5,53-5,77, 6,83-7,04, 7,14-7,35.

Ejemplo 16 (2) a ejemplo 16 (42)

25 Usando (3aR,4S,5R,6aS)-4-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona, usando bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilzinc o un reactivo de organozinc correspondiente en su lugar y usando (3-fenoxi-2-oxopropil)-sulfonato de dimetilo o una sal de ácido fosfónico correspondiente en su lugar, se sometieron esas sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 1→ejemplo 2→ejemplo 3→ejemplo 4→ejemplo 5→ejemplo 6→ejemplo 7→ejemplo 8→ejemplo 9→ejemplo 10 (1) o ejemplo 10 (2)→ejemplo 11→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

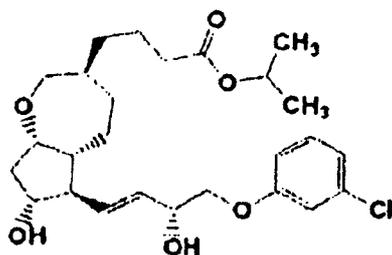
30 Ejemplo 16 (2): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,41 (acetato de etilo);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87-1,19, 1,22, 1,34-1,98, 2,00-2,14, 2,23, 2,39-2,54, 2,59-2,80, 2,84-2,97, 3,59-3,78, 3,88-4,23, 4,90-5,09, 5,37-5,51, 5,53-5,65, 7,10-7,24, 7,23-7,38.

35 Ejemplo 16 (3): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

[Formula química 34]



CCF: Rf 0,48 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88-1,19, 1,22, 1,35-1,96, 2,02-2,16, 2,23, 2,41-2,55, 2,56-2,69, 2,82-3,00, 3,63-3,79, 3,81-4,12, 4,42-4,55, 4,89-5,08, 5,54-5,72, 6,77-6,84, 6,91-6,98, 7,20.

- 5 Ejemplo 16 (4): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,45 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,89-1,29, 1,35-1,97, 2,01-2,17, 2,23, 2,28-2,40, 2,42-2,54, 2,66-2,83, 2,83-2,97, 3,62-3,78, 3,78-4,12, 4,40-4,56, 4,89-5,08, 5,54-5,73, 6,64-6,75, 6,78, 7,16.

- 10 Ejemplo 16 (5): 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoato de etilo

CCF: Rf 0,19 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,32-1,43, 1,50-1,81, 1,80-2,11, 2,11-2,28, 2,41-2,60, 2,99, 3,28, 3,71-3,85, 3,84-3,94, 4,01, 4,05-4,18, 4,35, 4,48-4,62, 5,60-5,80, 6,85-7,03, 7,16-7,36, 7,90-8,02.

- 15 Ejemplo 16 (6): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoato de etilo

CCF: Rf 0,22 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33-1,43, 1,46-1,96, 1,96-2,10, 2,11-2,43, 2,43-2,58, 2,58-2,78, 2,93-3,13, 3,66-4,18, 4,25, 4,30-4,42, 4,49, 5,54-5,77, 6,83-7,02, 7,17-7,33, 7,41-7,50, 7,92-8,01.

- 20 Ejemplo 16 (7): 3-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoato de etilo

CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39, 1,53-2,32, 2,43-2,66, 2,91-3,11, 3,30, 3,69-3,84, 3,85-3,95, 3,97-4,05, 4,05-4,18, 4,37, 4,48-4,60, 5,60-5,79, 6,84-7,04, 7,19-7,43, 7,80-7,93.

- 25 Ejemplo 16 (8): 3-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoato de etilo

CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34-1,43, 1,47-1,95, 1,95-2,12, 2,15-2,33, 2,40-2,58, 2,66-3,19, 3,64-3,99, 4,02-4,14, 4,22, 4,30-4,42, 4,43-4,54, 5,53-5,72, 6,81-7,00, 7,19-7,30, 7,32-7,42, 7,60-7,69, 7,84-7,92, 7,94-8,01.

- 30 Ejemplo 16 (9): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(4-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,44 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87-1,19, 1,22, 1,32-1,97, 2,01-2,17, 2,23, 2,40-2,56, 2,70-2,99, 2,99-3,24, 3,59-3,77, 3,80-4,11, 4,38-4,56, 4,88-5,08, 5,52-5,70, 6,75-6,91, 7,18-7,25.

- 35 Ejemplo 16 (10): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,49 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90-1,18, 1,22, 1,37-1,83, 1,83-1,95, 2,01, 2,05-2,17, 2,23, 2,29, 2,40-2,56, 2,84-2,97,

3,66-3,79, 3,84, 3,90-4,09, 4,50, 4,91-5,07, 5,57-5,73, 6,76-6,85, 7,03-7,12.

Ejemplo 16 (11): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,47 (acetato de etilo);

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90-1,19, 1,21, 1,36-1,96, 2,06-2,29, 2,41-2,68, 2,91, 3,66-3,79, 3,88-4,10, 4,48-4,60, 4,90-5,08, 5,57-5,76, 6,97, 7,54.

Ejemplo 16 (12): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-Fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,53 (acetato de etilo);

- 10  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85-1,19, 1,22, 1,34-1,96, 2,03-2,18, 2,18-2,29, 2,39-2,57, 2,71-2,84, 2,84-2,99, 3,63-3,80, 3,85-4,13, 4,47-4,61, 4,88-5,09, 5,55-5,77, 6,84-7,15.

Ejemplo 16 (13): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-Fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo);

- 15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91-1,19, 1,22, 1,34-1,97, 1,99-2,20, 2,23, 2,37-2,60, 2,91, 3,65-3,79, 3,81-4,12, 4,45-4,60, 4,91-5,10, 5,56-5,75, 6,59-6,74, 7,11-7,32.

Ejemplo 16 (14): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-Fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo);

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90-1,18, 1,22, 1,36-1,98, 1,99-2,18, 2,23, 2,40-2,68, 2,84-2,97, 3,64-3,79, 3,79-3,89, 3,89-4,14, 4,44-4,57, 4,89-5,11, 5,56-5,75, 6,80-6,91, 6,91-7,03.

Ejemplo 16 (15): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,46 (acetato de etilo);

- 25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90-1,19, 1,19-1,25, 1,36-1,97, 2,00-2,19, 2,23, 2,41-2,56, 2,85-2,98, 3,67-3,80, 3,88-4,09, 4,48-4,60, 4,91-5,08, 5,59-5,76, 7,09, 7,12-7,17, 7,21-7,25, 7,40.

Ejemplo 16 (16): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,43 (acetato de etilo);

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,89-1,18, 1,81-1,26, 1,35-1,97, 2,02-2,19, 2,23, 2,40-2,60, 2,83-2,98, 3,63-4,10, 4,45-4,58, 4,89-5,08, 5,56-5,74, 6,43-6,58, 7,17.

Ejemplo 16 (17): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,44 (acetato de etilo);

- 35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,89-1,18, 1,23, 1,35-1,96, 2,04-2,29, 2,40-2,55, 2,61, 2,84-2,97, 3,64-3,87, 3,89-4,09, 4,43-4,55, 4,91-5,06, 5,56-5,73, 6,75-6,92.

Ejemplo 16 (18): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo);

- 40  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85-1,19, 1,19-1,26, 1,33-1,97, 1,98-2,18, 2,18-2,30, 2,38-2,59, 2,82-3,00, 3,62-3,81, 3,83-4,14, 4,46-4,64, 4,88-5,09, 5,56-5,78, 6,77-6,84, 6,84-6,94, 7,05-7,21.

Ejemplo 16 (19): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,48 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87-1,18, 1,22, 1,35-1,95, 1,99-2,18, 2,23, 2,40-2,54, 2,62-2,74, 2,91, 3,65-3,80, 3,88-3,99, 3,99-4,11, 4,49-4,65, 4,89-5,08, 5,57-5,76, 6,86-6,98, 7,15-7,24, 7,30-7,40.

Ejemplo 16 (20): 6-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)hexanoato de 2-propanilo

5 CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88-1,17, 1,18-1,37, 1,40-1,94, 1,98-2,19, 2,20-2,30, 2,36-2,56, 2,89, 3,66-4,10, 4,46-4,59, 4,91-5,07, 5,57-5,75, 6,87-7,01, 7,24-7,33.

Ejemplo 16 (21): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

10 CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87-1,19, 1,17-1,25, 1,33-1,83, 1,82-1,98, 2,00-2,19, 2,23, 2,38-2,59, 2,82-2,97, 3,63-3,79, 3,80-4,16, 4,40-4,61, 4,88-5,10, 5,52-5,75, 6,81, 6,97.

Ejemplo 16 (22): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-Cloro-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

15 CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87-1,17, 1,81-1,25, 1,34-1,83, 1,83-1,97, 2,04-2,18, 2,23, 2,40-2,55, 2,84-2,97, 3,64-3,79, 3,82-3,90, 3,91-3,99, 3,99-4,13, 4,41-4,59, 4,90-5,09, 5,53-5,74, 6,48-6,59, 6,65-6,79.

Ejemplo 16 (23): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,3-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

20 CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88-1,18, 1,18-1,26, 1,34-1,81, 1,82-1,99, 2,04-2,16, 2,18-2,28, 2,37-2,56, 2,73, 2,91, 3,63-3,80, 3,87-4,15, 4,46-4,65, 4,86-5,07, 5,53-5,77, 6,67-6,85, 6,89-7,07.

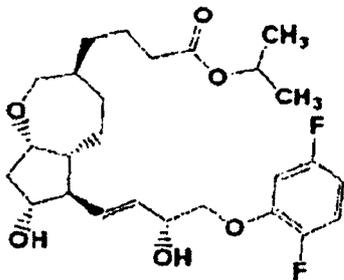
Ejemplo 16 (24): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

25 CCF: Rf 0,54 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87-1,18, 1,18-1,25, 1,36-1,84, 1,82-1,97, 2,03-2,19, 2,23, 2,40-2,58, 2,83-2,99, 3,65-3,80, 3,81-3,90, 3,90-4,12, 4,41-4,59, 4,87-5,11, 5,52-5,79, 6,32-6,54.

Ejemplo 16 (25): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

30 [Fórmula química 35]



CCF: Rf 0,54 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,92-1,18, 1,21, 1,34-1,82, 1,82-1,96, 2,03-2,18, 2,23, 2,28, 2,41-2,54, 2,78, 2,84-2,98, 3,62-3,80, 3,86-4,11, 4,47-4,61, 4,89-5,07, 5,54-5,76, 6,54-6,66, 6,66-6,76, 6,93-7,05.

35 Ejemplo 16 (26): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(5-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90-1,19, 1,22, 1,37-1,96, 2,03-2,29, 2,41-2,54, 2,68, 2,91, 3,65-3,80, 3,86-4,11, 4,48-4,60, 4,91-5,08, 5,55-5,75, 6,86-6,94, 6,94-7,06.

Ejemplo 16 (27): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

5 CCF: Rf 0,58 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,91-1,19, 1,21, 1,37-1,97, 2,02-2,19, 2,23, 2,41-2,54, 2,91, 3,66-3,80, 3,80-3,89, 3,89-4,10, 4,45-4,56, 4,99, 5,55-5,75, 6,73-6,81, 6,95, 7,00-7,10.

Ejemplo 16 (28): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-3-Hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-metoxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

10 CCF: Rf 0,72 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88-1,19, 1,22, 1,36-1,81, 1,81-1,97, 2,15-2,29, 2,42, 2,46-2,59, 2,91, 3,25-3,47, 3,81-4,09, 4,46-4,59, 4,89-5,10, 5,56-5,67, 5,69-5,82, 6,87-7,02, 7,23-7,35.

Ejemplo 16 (29): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-Cloro-2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

15 CCF: Rf 0,37 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,84-1,18, 1,19-1,27, 1,34-1,97, 2,02-2,19, 2,23, 2,39-2,54, 2,66, 2,81-2,99, 3,61-3,82, 3,86-4,12, 4,45-4,63, 4,88-5,09, 5,55-5,76, 6,82-6,91, 6,93-7,07.

Ejemplo 16 (30): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)acetato de 2-propanilo

20 CCF: Rf 0,43 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,02-1,19, 1,22, 1,42-1,59, 1,63-1,96, 2,02-2,28, 2,41-2,55, 2,60, 2,92-3,04, 3,65-3,79, 3,82-3,92, 3,92-4,12, 4,44-4,58, 4,89-5,08, 5,55-5,75, 6,80, 6,91, 6,95, 7,19.

Ejemplo 16 (31): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,4-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

25 CCF: Rf 0,63 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,89-1,18, 1,18-1,25, 1,35-1,82, 1,82-1,94, 2,03-2,16, 2,23, 2,40-2,56, 2,84-2,95, 2,97, 3,70, 3,85-4,08, 4,46-4,55, 4,92-5,06, 5,55-5,71, 6,73-6,98.

Ejemplo 16 (32): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,4-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

30 CCF: Rf 0,62 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,91-1,18, 1,22, 1,36-1,83, 1,83-1,96, 2,05-2,18, 2,23, 2,48, 2,53-2,59, 2,85-2,96, 3,65-3,78, 3,79-3,87, 3,89-4,09, 4,44-4,55, 4,91-5,07, 5,56-5,73, 6,57-6,64, 6,73, 6,99-7,12.

Ejemplo 16 (33): 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

35 CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 20:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,22, 1,34-1,98, 2,07-2,19, 2,21-2,33, 2,40, 2,77, 3,02, 3,40, 3,65-3,77, 3,78-4,03, 4,44-4,56, 4,92-5,08, 5,57-5,71, 6,87-7,01, 7,24-7,34.

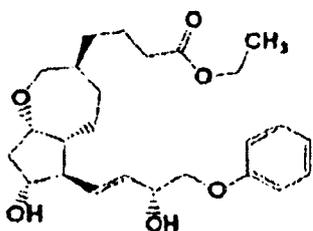
Ejemplo 16 (34): 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de etilo

40 CCF: Rf 0,25 (diclorometano:metanol = 20:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25, 1,35-1,88, 2,08-2,23, 2,22-2,49, 2,67, 3,41, 3,64-4,06, 4,12, 4,46-4,59, 5,58-5,78, 6,85-7,06, 7,22-7,37.

Ejemplo 16 (35): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de etilo

[Fórmula química 36]



CCF: Rf 0,23 (diclorometano:metanol = 20:1);

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,89-1,20, 1,25, 1,35-1,99, 2,03-2,19, 2,26, 2,41-2,54, 2,58, 2,91, 3,65-3,81, 3,83-4,08, 4,12, 4,46-4,61, 5,58-5,75, 6,84-7,05, 7,22-7,37.

Ejemplo 16 (36): 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,47 (acetato de etilo);

10  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23, 1,34-1,89, 2,07-2,22, 2,27, 2,34-2,46, 2,47-2,67, 3,41, 3,67-4,06, 4,43-4,60, 4,91-5,10, 5,54-5,77, 6,78-6,84, 6,92, 6,93-6,99, 7,20.

Ejemplo 16 (37): 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3S)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,47 (acetato de etilo);

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23, 1,33-1,87, 1,86-1,96, 2,10-2,23, 2,23-2,50, 3,42, 3,68-3,90, 3,93-4,07, 4,44-4,63, 4,91-5,10, 5,56-5,79, 6,77-6,85, 6,92, 6,93-7,00, 7,20.

Ejemplo 16 (38): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3S)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,65 (acetato de etilo);

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,66-2,01, 2,04-2,18, 2,23, 2,29-2,57, 2,91, 3,73, 3,85, 3,90-4,13, 4,45-4,59, 4,90-5,07, 5,53-5,78, 6,75-6,84, 6,91, 6,92-6,98, 7,19.

Ejemplo 16 (39): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3S)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,39 (alcohol isopropilico:hexano = 1:5);

25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91-1,18, 1,18-1,26, 1,36-1,83, 1,83-1,97, 2,05-2,19, 2,23, 2,39-2,56, 2,91, 3,63-3,81, 3,82-4,11, 4,48-4,64, 4,88-5,08, 5,54-5,77, 6,53-6,65, 6,66-6,79, 6,93-7,09.

Ejemplo 16 (40): ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}acetato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo);

30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,02-1,18, 1,19-1,26, 2,10-2,39, 2,50, 2,76-2,89, 3,00, 3,67-3,80, 3,88-4,13, 4,50-4,61, 5,00, 5,58-5,75, 6,62, 6,72, 7,03.

Ejemplo 16 (41): 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo);

35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,15-1,34, 1,35-1,87, 2,11-2,25, 2,29, 2,42, 2,69, 3,43, 3,70-4,09, 4,51-4,62, 4,95-5,09, 5,58-5,76, 6,62, 6,73, 7,03.

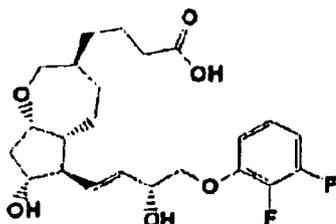
Ejemplo 16 (42): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(Ciclohexiloxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91-1,35, 1,42-1,76, 1,85-1,93, 2,04-2,12, 2,22-2,27, 2,42-2,51, 2,67, 2,87-2,95, 3,26-3,32, 3,50-3,55, 3,66-3,75, 3,93-4,07, 4,24-4,29, 4,96-5,05, 5,50-5,64.

Ejemplo 17 (1): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,3-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

5 [Fórmula química 37]



10 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio (500  $\mu\text{l}$ ) a una disolución en metanol (1,5 ml) del compuesto (49 mg, 0,102 mmol) producido en el ejemplo 16 (23) y se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas. Se colocó hielo en la disolución de reacción y se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,2 ml). Se extrajo esto con acetato de etilo dos veces y se lavaron las fases orgánicas recogidas con solución salina saturada y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a presión reducida y se purificó con una columna en gel de sílice (BW-235, diclorometano:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (45 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,56 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,78-1,24, 1,24-2,08, 2,25, 2,36-2,49, 2,91-3,02, 3,59-3,73, 3,86-4,07, 4,38-4,49, 5,54-5,71, 6,75-6,86, 6,86-6,94, 6,98-7,10.

Ejemplo 17 (2) a ejemplo 17 (33)

20 Se sometieron los compuestos producidos en el ejemplo 16 (1) al ejemplo 16 (22) y el ejemplo 16 (24) al ejemplo 16 (33) a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

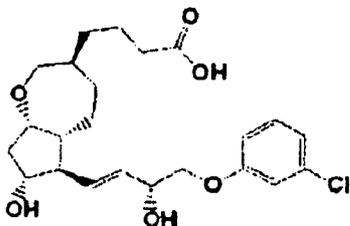
Ejemplo 17 (2): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1);

25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87-1,23, 1,32-1,97, 2,00-2,13, 2,32, 2,40-2,54, 2,57-2,78, 2,91, 3,61-3,75, 3,85-4,20, 5,36-5,48, 5,52-5,66, 7,11-7,33.

Ejemplo 17 (3): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

[Fórmula química 38]



30 CCF: Rf 0,43 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,83-1,27, 1,35-1,97, 2,02-2,20, 2,33, 2,41-2,55, 2,84-2,99, 3,67-3,78, 3,80-4,11, 4,45-4,58, 5,54-5,74, 6,76-6,84, 6,91-6,98, 7,20.

Ejemplo 17 (4): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

35 CCF: Rf 0,46 (diclorometano:metanol = 6:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80-1,21, 1,35-1,97, 2,00-2,19, 2,24-2,38, 2,40-2,55, 2,91, 3,65-3,78, 3,82-3,90, 3,90-4,08, 4,45-4,57, 5,54-5,73, 6,65-6,75, 6,78, 7,16.

Ejemplo 17 (5): Ácido 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoico

5 CCF: Rf 0,36 (cloroformo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,46-2,17, 2,40-2,56, 2,87-3,03, 3,33-3,45, 3,63-3,77, 3,83-4,23, 4,35-4,49, 5,58-5,76, 6,82-6,99, 7,16-7,37, 7,92.

Ejemplo 17 (6): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoico

10 CCF: Rf 0,34 (cloroformo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,47-1,96, 1,95-2,12, 2,16-2,36, 2,44-2,61, 2,97-3,15, 3,67-4,18, 4,28, 4,45-4,61, 5,56-5,75, 6,85-7,02, 7,22-7,34, 7,46-7,54, 7,99-8,07.

Ejemplo 17 (7): Ácido 3-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoico

15 CCF: Rf 0,45 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,49-2,20, 2,41-2,56, 2,86-3,03, 3,32-3,44, 3,63-3,78, 3,85-4,22, 4,37-4,49, 5,58-5,75, 6,84-6,98, 7,17-7,30, 7,33-7,48, 7,79-7,89.

Ejemplo 17 (8): Ácido 3-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoico

20 CCF: Rf 0,45 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48-1,72, 1,73-1,94, 1,95-2,13, 2,21-2,37, 2,43-2,59, 3,00-3,15, 3,66-4,00, 4,03-4,14, 4,25, 4,44-4,56, 5,56-5,74, 6,82-6,99, 7,19-7,30, 7,39, 7,65, 7,94, 8,11.

Ejemplo 17 (9): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(4-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

25 CCF: Rf 0,40 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,93-1,26, 1,26-1,82, 1,82-2,07, 2,25, 2,36-2,50, 2,90-3,03, 3,59-3,71, 3,83-4,05, 4,35-4,45, 5,55-5,70, 6,87-6,95, 7,19-7,28.

Ejemplo 17 (10): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

30 CCF: Rf 0,40 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,90-2,08, 2,18-2,33, 2,34-2,51, 2,97, 3,58-3,73, 3,79-4,07, 4,31-4,47, 5,54-5,71, 6,73-6,86, 7,04.

Ejemplo 17 (11): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

35 CCF: Rf 0,40 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,92-1,94, 1,94-2,08, 2,25, 2,36-2,50, 2,91-3,03, 3,59-3,73, 3,91-4,07, 4,40-4,49, 5,57-5,72, 7,01-7,13, 7,49-7,61.

Ejemplo 17 (12): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

40 CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,78-2,10, 2,25, 2,35-2,49, 2,89-3,02, 3,58-3,74, 3,90-4,06, 4,34-4,51, 5,53-5,72, 6,83-6,96, 7,01-7,15.

Ejemplo 17 (13): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,80-1,22, 1,34-1,97, 2,05-2,18, 2,32, 2,40-5,56, 2,84-2,98, 3,66-3,78, 3,80-4,10, 4,46-4,57, 5,55-5,74, 6,55-6,75, 7,14-7,28.

5 Ejemplo 17 (14): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,40 (diclorometano:metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83-1,21, 1,34-1,98, 2,05-2,18, 2,32, 2,39-2,57, 2,85-3,00, 3,66-3,79, 3,79-3,88, 3,89-4,09, 4,41-4,60, 5,54-5,76, 6,79-6,91, 6,90-7,03.

10 Ejemplo 17 (15): Ácido 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

CCF: Rf 0,37 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,92-2,09, 2,25, 2,37-2,50, 2,88-3,04, 3,57-3,74, 3,89-4,07, 4,37-4,49, 5,54-5,74, 7,13-7,27, 7,38-7,51.

15 Ejemplo 17 (16): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,37 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,91-1,21, 1,27-1,83, 1,82-2,08, 2,25, 2,36-2,50, 2,90-3,03, 3,59-3,72, 3,75, 3,80-4,05, 4,34-4,45, 5,55-5,70, 6,44-6,55, 7,08-7,18.

20 Ejemplo 17 (17): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,39 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,93-1,24, 1,30-1,47, 1,47-1,82, 1,82-2,09, 2,25, 2,36-2,50, 2,90-3,03, 3,59-3,71, 3,73, 3,78-3,92, 3,93-4,05, 4,32-4,42, 5,54-5,70, 6,74-6,92.

25 Ejemplo 17 (18): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,61 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,87-1,23, 1,24-1,93, 1,94-2,09, 2,15-2,32, 2,35-2,50, 2,89-3,03, 3,58-3,72, 3,85-4,07, 4,37-4,47, 5,56-5,71, 6,74-6,88, 7,03-7,15.

30 Ejemplo 17 (19): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,50 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,84-1,21, 1,22-1,93, 1,93-2,10, 2,25, 2,35-2,49, 2,96, 3,57-3,72, 3,89-4,06, 4,39-4,49, 5,57-5,71, 6,90, 7,05, 7,19-7,27, 7,33.

35 Ejemplo 17 (20): Ácido 6-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)hexanoico

CCF: Rf 0,24 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,90-1,20, 1,22-1,47, 1,46-1,67, 1,66-1,93, 1,93-2,08, 2,21-2,32, 2,36-2,49, 2,95, 3,59-3,72, 3,83-4,07, 4,35-4,47, 5,55-5,71, 6,86-6,95, 7,19-7,30.

40 Ejemplo 17 (21): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,62 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,90-1,22, 1,25-2,09, 2,25, 2,35-2,51, 2,97, 3,58-3,72, 3,83-4,08, 4,31-4,48, 5,50-5,73, 6,93, 6,98.

Ejemplo 17 (22): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-

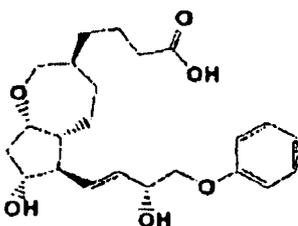
hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

CCF: Rf 0,62 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,90-1,22, 1,27-2,10, 2,26, 2,37-2,51, 2,97, 3,58-3,73, 3,85-4,06, 4,35-4,47, 5,54-5,72, 6,69, 6,75, 6,79-6,85.

- 5 Ejemplo 17 (23): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

[Fórmula química 39]



CCF: Rf 0,33 (cloroformo:metanol = 10:1);

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90-1,30, 1,37-1,81, 1,82-1,96, 2,04-2,19, 2,32, 2,41-2,54, 2,85-2,98, 3,65-3,79, 3,84-4,10, 4,47-4,58, 5,57-5,74, 6,86-7,03, 7,23-7,35.

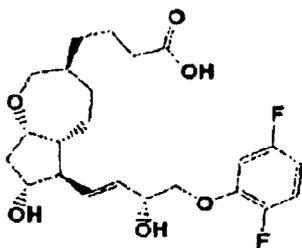
Ejemplo 17 (24): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

CCF: Rf 0,59 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

- 15 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,91-1,24, 1,24-2,11, 2,25, 2,35-2,51, 2,97, 3,57-3,75, 3,80-4,11, 4,29-4,50, 5,50-5,77, 6,38-6,68.

Ejemplo 17 (25): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

[Fórmula química 40]



20

CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,89-1,23, 1,25-1,94, 1,95-2,10, 2,25, 2,35-2,51, 2,92-3,03, 3,58-3,73, 3,87-4,09, 4,35-4,50, 5,55-5,75, 6,58-6,71, 6,84-6,97, 6,99-7,14.

- 25 Ejemplo 17 (26): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

CCF: Rf 0,59 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,92-1,20, 1,29-1,46, 1,46-2,08, 2,25, 2,36-2,49, 2,91-3,02, 3,59-3,71, 3,92-4,05, 4,38-4,47, 5,55-5,71, 6,88-6,94, 7,07, 7,13.

- 30 Ejemplo 17 (27): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

CCF: Rf 0,58 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,92-1,22, 1,30-1,47, 1,47-1,83, 1,82-2,07, 2,25, 2,36-2,49, 2,90-3,03, 3,59-3,72, 3,82-4,05, 4,35-4,44, 5,54-5,70, 6,84-6,92, 7,04, 7,13.

Ejemplo 17 (28): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)-7-metoxioctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

5 CCF: Rf 0,43 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,89-1,22, 1,35-1,81, 1,81-1,97, 2,15-2,28, 2,32, 2,46-2,59, 2,92, 3,26-3,46, 3,82-4,09, 4,48-4,58, 5,55-5,67, 5,69-5,82, 6,87-7,02, 7,24-7,34.

Ejemplo 17 (29): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

10 CCF: Rf 0,26 (diclorometano:metanol = 5:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,89-1,23, 1,25-2,06, 2,25, 2,31-2,51, 2,87-3,03, 3,57-3,75, 3,87-4,09, 4,35-4,50, 5,52-5,73, 6,89-7,15.

Ejemplo 17 (30): Ácido ((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)acético

15 CCF: Rf 0,26 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,04-1,20, 1,35-1,63, 1,65-2,19, 2,37-2,50, 2,97-3,09, 3,25-3,38, 3,59-3,72, 3,85-4,07, 4,35-4,46, 5,55-5,70, 6,86, 6,89-6,97, 7,22.

Ejemplo 17 (31): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,4-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

20 CCF: Rf 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,87-1,26, 1,26-1,82, 1,81-1,94, 1,94-2,07, 2,25, 2,43, 2,97, 3,65, 3,91-4,06, 4,36-4,47, 5,54-5,71, 6,79-6,89, 6,95, 7,09.

Ejemplo 17 (32): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3,4-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

25 CCF: Rf 0,22 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,93-1,24, 1,27-1,83, 1,82-1,94, 1,94-2,07, 2,25, 2,43, 2,97, 3,65, 3,81-4,06, 4,35-4,44, 5,54-5,71, 6,67-6,76, 6,86, 7,13.

Ejemplo 17 (33): Ácido 4-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico (cuerpo poco polar)

30 CCF: Rf 0,40 (cloroformo:metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,12-1,91, 2,07-2,91, 3,34-3,50, 3,65-4,06, 4,46-4,58, 5,56-5,73, 6,84-7,05, 7,22-7,35.

Ejemplo 17 (34): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3S)-3-hidroxi-1-octen-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

35 Usando (3aR,4S,5R,6aS)-4-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona, usando bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilzinc y usando una sal de ácido fosfónico correspondiente en lugar de (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo, se sometieron las sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 1→ejemplo 2→ejemplo 3→ejemplo 4→ejemplo 5→ejemplo 6→ejemplo 7→ejemplo 8→ejemplo 9→ejemplo 10→ejemplo 11→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1)→ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,53 (acetato de etilo:metanol = 8:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,77-1,21, 1,22-1,82, 1,82-2,05, 2,25, 2,35-2,48, 2,91-3,02, 3,56-3,69, 3,88-4,07, 5,34-5,56.

Ejemplo 17 (35) a ejemplo 17 (41)

45 Usando los compuestos producidos en el ejemplo 16 (36) al ejemplo 16 (42), se sometieron estos compuestos a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 17 (35): Ácido 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,64 (diclorometano:metanol = 5:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,36-1,86, 1,97-2,12, 2,29, 2,33-2,45, 3,45, 3,61-3,73, 3,77-3,85, 3,85-4,05, 4,34-4,47, 5,55-5,71, 6,83-6,89, 6,89-6,94, 6,94-6,97, 7,22.

Ejemplo 17 (36): Ácido 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,63 (diclorometano:metanol = 5:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,37-1,88, 1,94-2,13, 2,29, 2,33-2,46, 3,45, 3,60-3,74, 3,76-3,93, 3,94-4,06, 4,36-4,47, 5,57-5,72, 6,84-6,89, 6,89-6,94, 6,96, 7,22.

Ejemplo 17 (37): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,58 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,76-2,13, 2,25, 2,35-2,50, 2,90-3,03, 3,60-3,73, 3,82-3,92, 3,92-4,06, 4,35-4,49, 5,55-5,73, 6,83-6,89, 6,86-6,94, 6,96, 7,22.

Ejemplo 17 (38): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,90-1,71, 1,71-1,86, 1,84-2,11, 2,25, 2,34-2,52, 2,90-3,03, 3,56-3,75, 3,85-4,14, 4,37-4,56, 5,51-5,78, 6,49-6,73, 6,82-7,00, 7,00-7,18.

Ejemplo 17 (39): Ácido 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)acético

CCF: Rf 0,50 (diclorometano:metanol = 5:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,01-1,21, 1,33-1,62, 1,66-1,95, 1,95-2,18, 2,44, 2,94-3,12, 3,66, 3,94-4,08, 4,40-4,48, 5,57-5,72, 6,63, 6,92, 7,07.

Ejemplo 17 (40): Ácido 4-((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,49 (diclorometano:metanol = 7:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,38-1,86, 1,98-2,13, 2,29, 2,38, 3,46, 3,68, 3,76-3,87, 3,95-4,06, 4,40-4,49, 5,57-5,72, 6,63, 6,93, 7,08.

Ejemplo 17 (41): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(ciclohexiloxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,81 (diclorometano:metanol = 4:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95-1,90, 2,05-2,15, 2,32-2,37, 2,43-2,52, 2,89-2,97, 3,27-3,33, 3,51-3,55, 3,66-3,75, 3,93-4,08, 4,25-4,31, 5,50-5,64.

#### Ejemplo 17 (42) a ejemplo 17 (45)

Usando (3aR,4S,5R,6aS)-4-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclohexano[b]furan-2-ona, usando bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilzinc o un reactivo de organozinc correspondiente en su lugar y usando (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo o una sal de ácido fosfónico correspondiente en su lugar, se sometieron los compuestos producidos usando los métodos descritos en los puntos del ejemplo 16 (2) al ejemplo 16 (42) a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 17 (42): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclohexano-2H-ciclohexano[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,38 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,97, 7,52-7,39, 7,31, 5,55, 5,48, 5,16, 4,60, 4,30, 4,04-4,00, 3,90-3,81, 3,48, 2,83, 2,27, 2,15, 1,89-1,70, 1,66-1,18, 1,11-0,83.

Ejemplo 17 (43): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,6-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

5 CCF: Rf 0,36 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,97, 7,12-7,07, 5,54, 5,47, 5,07, 4,60, 4,23, 3,97-3,82, 3,48, 2,83, 2,27, 2,15, 1,88-1,72, 1,65-1,20, 1,07-0,85.

Ejemplo 17 (44): Ácido 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

10 CCF: Rf 0,36 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,96, 7,39, 6,99-6,88, 5,55, 5,48, 5,11, 4,60, 4,28, 3,90-3,83, 3,50, 2,83, 2,27, 2,15, 1,90-1,73, 1,67-1,20, 1,12-0,85.

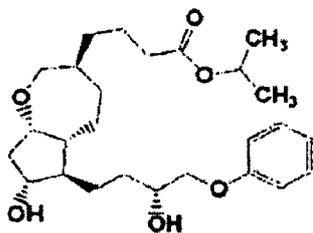
Ejemplo 17 (45): Ácido 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

15 CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,96, 7,53, 7,33-7,23, 5,55, 5,47, 5,18, 4,61, 4,31, 4,03-3,95, 3,89-3,81, 3,50, 2,83, 2,27, 2,15, 1,90-1,69, 1,65-1,17, 1,11-0,82.

Ejemplo 18 (1): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

20 [Fórmula química 41]



Bajo atmósfera de hidrógeno, se añadió paladio-carbono (15 mg) a una disolución en 2-propanol (62 ml) del compuesto (71 mg, 1,59 mmol) obtenido en el ejemplo 16 (1) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y 20 minutos. Se filtró la disolución de reacción con Celite (nombre comercial), se concentró a presión reducida y se purificó con un aparato en columna (Hiflash-SI, tamaño S, acetato de etilo:hexano = 1:1→acetato de etilo) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (63 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,92-1,19, 1,22, 1,35-1,99, 2,15-2,29, 2,33-2,59, 2,81-3,01, 3,58-4,18, 4,81-5,16, 6,78-7,11, 7,15-7,46.

30

Ejemplo 18 (2) a ejemplo 18 (4)

Usando los compuestos producidos en el ejemplo 16 (2), el ejemplo 16 (3) o el ejemplo 16 (25) y usando (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo o una sal de ácido fosfónico correspondiente en su lugar, se sometieron estas sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 18 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

35

Ejemplo 18 (2): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,82 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,94-1,18, 1,22, 1,31-1,97, 2,12-2,30, 2,59-2,73, 2,73-2,85, 2,85-2,95, 3,53-3,76, 3,86-4,08, 4,85-5,08, 7,05-7,37.

40

Ejemplo 18 (3): 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-

3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,58 (diclorometano: metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,70-1,99, 2,16-2,29, 2,30-2,64, 2,92, 3,66-3,78, 3,78-3,87, 3,90-4,10, 4,89-5,09, 6,80, 6,91, 6,95, 7,20.

5 Ejemplo 18 (4): 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxibutil]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,42 (alcohol isopropílico:hexano = 1:5);

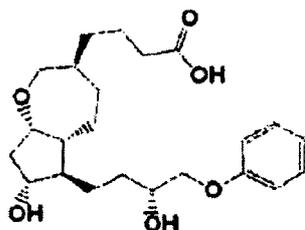
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94-1,19, 1,19-1,25, 1,33-1,97, 2,13-2,73, 2,91, 3,66-3,80, 3,81-4,16, 4,90-5,10, 6,52-6,65, 6,65-6,76, 6,93-7,09.

10 Ejemplo 19 (1) a ejemplo 19 (4)

Usando los compuestos producidos en el ejemplo 18 (1) a ejemplo 18 (4), se sometieron estos compuestos a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 19 (1): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

15 [Fórmula química 42]



CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,92-1,23, 1,36-1,98, 2,15-2,29, 2,33, 2,84-2,99, 3,67-3,78, 3,79-3,87, 3,88-4,07, 6,81-7,04, 7,15-7,41.

20 Ejemplo 19 (2): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

CCF: Rf 0,65 (acetato de etilo:metanol = 10:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94-1,18, 1,22, 1,31-1,97, 2,12-2,30, 2,59-2,73, 2,73-2,85, 2,85-2,95, 3,53-3,76, 3,86-4,08, 4,85-5,08, 7,05-7,37.

25 Ejemplo 19 (3): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxibutil]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

CCF: Rf 0,58 (diclorometano:metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,80-1,85, 1,85-2,06, 2,17-2,43, 2,91-3,04, 3,53-3,68, 3,82-4,04, 6,83-6,89, 6,89-6,94, 6,95, 7,22.

30 Ejemplo 19 (4): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxibutil]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

CCF: Rf 0,41 (diclorometano:metanol = 10:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,93-1,24, 1,37-1,84, 1,84-2,01, 2,16-2,38, 2,90-3,04, 3,50-3,70, 3,83-4,08, 6,53-6,71, 6,82-7,00, 6,99-7,15.

35 Ejemplo 20: 2-(((1R,2S,3R,4S)-2-Alil-3-(((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)oxi)metil)acrilato de etilo

Bajo atmósfera de argón, se añadió una disolución en DMF anhidra (17 ml) del compuesto (3,9 g) producido en el ejemplo 3 a una disolución en DMF anhidra (20 ml) de hidruro de sodio (631 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió 2-(bromometil)acrilato de etilo

(2,91 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo esto con hexano:acetato de etilo (2:1). Tras lavar la fase orgánica con agua y solución salina saturada y secar con sulfato de sodio, se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante con un aparato en columna (Hiflash-SI, tamaño 3L, hexano:acetato de etilo = 100:0→93:7→86:14) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (4,32 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 5:1).

Ejemplo 21: (5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-carboxilato de etilo

Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (200 mg, 0,190 mmol) producido en el ejemplo 20 en tolueno (40 ml). Se añadió el catalizador de Schrock (48 mg, 0,062 mmol) para que reaccionara con el compuesto a 60°C durante 18 horas. Tras permitir que reposara, se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:10→50:50) para obtener el compuesto del título (3,2 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 22 (1): (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-carboxilato de etilo

Ejemplo 22 (2): (3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-carboxilato de etilo

Bajo atmósfera de argón, se añadieron polvo de alúmina-rodio al 5% (160 mg) y posteriormente etanol (40 ml) al compuesto (1,6 g) producido en el ejemplo 21 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró la disolución de reacción con Celite (nombre comercial) y se concentró a presión reducida y se purificó el residuo resultante con un aparato en columna (Hiflash-SI, tamaño 3L, hexano:acetato de etilo = 95:5→8:2) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto (270 mg) del ejemplo 22 (1) y su diastereómero (ejemplo 22 (2)) (1,2 g) que tenían los siguientes valores de propiedades físicas.

Se disolvió el diastereómero (1,2 g) en etanol absoluto (13 ml), se añadió una disolución en etanol al 20% de etóxido de sodio (895 mg) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras diluir con acetato de etilo, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo esto con acetato de etilo. Tras lavar la fase orgánica con agua y solución salina saturada y secar con sulfato de sodio, se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante con un aparato en columna (Hiflash-SI, tamaño 3L, hexano:acetato de etilo = 95:5→8:2) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del ejemplo 22 (1) (757 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 4:1) (compuesto del ejemplo 22 (1));

CCF: Rf 0,44 (hexano:acetato de etilo = 5:1) (compuesto del ejemplo 22 (2)).

Ejemplo 23: [(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxil}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]metanol

Bajo atmósfera de argón, se añadió una disolución en THF (6,4 ml) del compuesto (945 mg) producido en el ejemplo 22 (1) a una disolución en THF (4 ml) de hidruro de aluminio y litio (87 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras diluir con MTBE, se añadió una disolución acuosa saturada de sulfato de sodio, se filtró con Celite (nombre comercial) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (884 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,16 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 24: {(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]metoxi}acetato de 2-metil-2-propanilo

Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (0,6 ml) que se había preparado por separado a una disolución en benceno (1,8 ml) del compuesto (300 mg) producido en el ejemplo 23 con enfriamiento con hielo. Posteriormente, se añadieron una sal de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (61 mg) y bromoacetato de terc-butilo (282 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras diluir con MTBE, se añadió agua y se extrajo esto con MTBE. Se lavó el extracto con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante con un aparato en columna (columna de sílice SMB, 10 µm, tamaño 60, hexano:acetato de etilo = 95:5→90:10→80:20→50:50) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (371 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 25: Ácido  $\{(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-((\text{dimetil}(2\text{-metil-2-propanil)silil}]\text{oxi})\text{metil})-7\text{-}(\text{tetrahidro-2H-piran-2-iloxi})\text{octahidro-2H-ciclopenta}[b]\text{oxepin-3-il}\}\text{metoxi}\}$ acético

5 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (1,75 ml) a una disolución en metanol (5,25 ml) del compuesto (371 mg) producido en el ejemplo 24 a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 50°C durante 3,5 horas. Tras separar por destilación el metanol mediante concentración a presión reducida, se diluyó el residuo con MTBE, se hizo ácido con ácido clorhídrico 2 N enfriado en hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y se concentró el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (371 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. Se usó el compuesto del título resultante en una reacción posterior sin purificación.

CCF: Rf 0,24 (acetato de etilo).

Ejemplo 26:  $\{(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-((\text{Dimetil}(2\text{-metil-2-propanil)silil}]\text{oxi})\text{metil})-7\text{-}(\text{tetrahidro-2H-piran-2-iloxi})\text{octahidro-2H-ciclopenta}[b]\text{oxepin-3-il}\}\text{metoxi}\}$ acetato de 2-propanilo

15 Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto producido en el ejemplo 25 en DMF (2,8 ml), se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (242 mg) y 2-yodopropano (0,105 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 50°C durante la noche. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, se añadió agua y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y se concentró el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (371 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas. Se usó el compuesto del título resultante en una reacción posterior sin purificación.

20 CCF: Rf 0,81 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

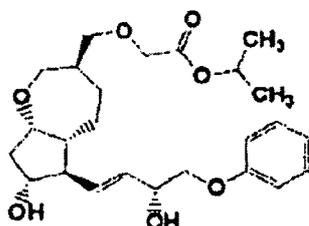
Ejemplo 27:  $\{(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6\text{-}(\text{Hidroximetil})-7\text{-}(\text{tetrahidro-2H-piran-2-iloxi})\text{octahidro-2H-ciclopenta}[b]\text{oxepin-3-il}\}\text{metoxi}\}$ acetato de 2-propanilo

25 Bajo atmósfera de argón, se añadió una disolución en THF 1 M (1,4 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio al compuesto producido en el ejemplo 26 a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 6 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante con un aparato en columna (Hiflash-SI, tamaño M, hexano:acetato de etilo = 90:10→50:50→20:80) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (240 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

30 CCF: Rf 0,21 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 28:  $\{(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7\text{-Hidroxi-6-}((1E,3R)\text{-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il})\text{octahidro-2H-ciclopenta}[b]\text{oxepin-3-il}\}\text{metoxi}\}$ acetato de 2-propanilo

[Fórmula química 43]



35 Se sometió el compuesto (152 mg) producido en el ejemplo 27 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) usando (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo, para obtener el compuesto del título (72 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo);

40  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,10-1,31, 1,40-1,57, 1,58-2,19, 2,19-2,29, 2,41-2,55, 2,61-2,73, 3,24-3,41, 3,63-3,81, 3,83-4,07, 4,14-4,25, 4,42-4,60, 4,98-5,16, 5,58-5,73, 6,86-7,03, 7,23-7,34.

Ejemplo 28 (1) a ejemplo 28 (17)

Usando (3aR,4S,5R,6aS)-4-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona, usando 2-(bromometil)acrilato de etilo y usando (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo o una sal de ácido fosfónico correspondiente en su lugar, se sometieron estas sustancias a las mismas operaciones

objetivo que las del ejemplo 20→ejemplo 21→ejemplo 22 (1) o ejemplo 22 (2)→ejemplo 23→ejemplo 24→ejemplo 25→ejemplo 26→ejemplo 27→ejemplo 28 para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 28 (1): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

5 CCF: Rf 0,65 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10-1,32, 1,40-1,60, 1,61-2,21, 2,40-2,56, 3,05-3,18, 3,25-3,41, 3,67-3,82, 3,82-3,92, 3,92-4,06, 4,15-4,25, 4,45-4,58, 4,99-5,17, 5,56-5,76, 6,75-6,84, 6,87-6,99, 7,15-7,24.

Ejemplo 28 (2): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-Fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

10 CCF: Rf 0,49 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09-1,35, 1,39-2,24, 2,40-2,57, 2,62-2,78, 3,10, 3,24-3,41, 3,64-3,80, 3,85-4,10, 4,14-4,26, 4,48-4,60, 4,98-5,15, 5,55-5,77, 6,82-7,14.

Ejemplo 28 (3): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-Fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

15 CCF: Rf 0,45 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,07-1,34, 1,39-2,22, 2,37-2,58, 3,04-3,17, 3,24-3,40, 3,64-3,80, 3,83-3,91, 3,91-4,07, 4,11-4,28, 4,45-4,59, 4,95-5,17, 5,54-5,77, 6,53-6,74, 7,10-7,32.

Ejemplo 28 (4): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-Fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

20 CCF: Rf 0,42 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10-1,34, 1,38-2,22, 2,39-2,57, 3,05-3,17, 3,25-3,40, 3,65-3,79, 3,80-3,88, 3,88-4,09, 4,10-4,26, 4,43-4,58, 4,97-5,15, 5,54-5,74, 6,77-6,91, 6,90-7,04.

Ejemplo 28 (5): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(4-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

25 CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10-1,30, 1,40-1,58, 1,61-2,22, 2,40-2,56, 3,11, 3,25-3,41, 3,65-3,80, 3,80-3,90, 3,90-4,06, 4,13-4,25, 4,44-4,59, 4,98-5,16, 5,55-5,75, 6,76-6,91, 7,16-7,30.

Ejemplo 28 (6): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

30 CCF: Rf 0,60 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09-1,31, 1,41-1,60, 1,61-2,22, 2,33, 2,41-2,57, 3,05-3,17, 3,25-3,41, 3,66-3,81, 3,81-3,91, 3,92-4,06, 4,14-4,26, 4,45-4,58, 4,99-5,16, 5,57-5,74, 6,66-6,83, 7,16.

Ejemplo 28 (7): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

35 CCF: Rf 0,57 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09-1,35, 1,40-1,59, 1,61-2,20, 2,29, 2,39-2,60, 3,03-3,18, 3,25-3,41, 3,65-3,79, 3,79-3,89, 3,89-4,07, 4,13-4,26, 4,44-4,56, 4,98-5,16, 5,56-5,74, 6,74-6,86, 7,07.

Ejemplo 28 (8): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo

40 CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,09-1,30, 1,40-1,57, 1,61-2,21, 2,40-2,56, 2,71, 3,04-3,18, 3,25-3,41, 3,65-3,81, 3,88-4,04, 4,08, 4,15-4,24, 4,52-4,62, 5,00-5,16, 5,76, 6,88-6,98, 7,17-7,28, 7,33-7,41.

Ejemplo 28 (9): (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acetato de 2-propanilo





CCF: Rf 0,43 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,07-1,26, 1,33-1,64, 1,66-2,13, 2,29, 2,37-2,51, 3,05-3,19, 3,20-3,44, 3,57-3,75, 3,82-4,08, 4,10-4,24, 4,32-4,47, 5,54-5,72, 6,62-6,80, 7,04-7,17.

5 Ejemplo 29 (7): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,45 (cloroformo:metanol:ácido acético = 0:1:0,1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,06-1,27, 1,31-1,64, 1,65-2,11, 2,25, 2,35-2,52, 3,04-3,20, 3,19-3,43, 3,58-3,74, 3,77-4,10, 4,10-4,24, 4,31-4,46, 5,52-5,72, 6,79, 7,04.

10 Ejemplo 29 (8): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,09-1,23, 1,32-1,46, 1,48-1,62, 1,68-2,11, 2,36-2,51, 3,11, 3,22-3,40, 3,60-3,73, 3,86-4,06, 4,12-4,22, 4,40-4,50, 5,58-5,73, 6,90, 7,05, 7,23, 7,33.

15 Ejemplo 29 (9): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,18 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,08-1,22, 1,34-1,49, 1,55, 1,68-2,10, 2,20, 2,43, 3,07-3,17, 3,25-3,39, 3,66, 3,86-4,07, 4,17, 4,38-4,47, 5,57-5,73, 6,76-6,89, 7,04-7,14.

20 Ejemplo 29 (10): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,05-1,62, 1,63-2,09, 2,35-2,52, 3,06-3,19, 3,19-3,42, 3,58-3,73, 3,93-4,06, 4,12-4,22, 4,37-4,52, 5,52-5,74, 6,89-7,18.

25 Ejemplo 29 (11): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,24 (diclorometano:metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,06-1,62, 1,65-2,13, 2,37-2,52, 3,07-3,18, 3,20-3,45, 3,60-3,74, 3,82-4,07, 4,12-4,23, 4,33-4,47, 5,53-5,73, 6,93, 6,98.

30 Ejemplo 29 (12): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,46 (diclorometano:metanol:ácido acético = 3:1:0,2);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,07-1,33, 1,32-1,63, 1,63-2,13, 2,36-2,50, 3,06-3,18, 3,20-3,41, 3,60-3,73, 3,84-4,07, 4,12-4,23, 4,35-4,46, 5,53-5,72, 6,68, 6,75, 6,79-6,85.

35 Ejemplo 29 (13): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,47 (diclorometano:metanol:ácido acético = 3:1:0,2);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,08-1,30, 1,32-1,63, 1,68-2,12, 2,36-2,51, 3,06-3,18, 3,21-3,41, 3,59-3,74, 3,82-4,06, 4,12-4,24, 4,35-4,48, 5,54-5,73, 6,39-6,64.

40 Ejemplo 29 (14): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,3-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metoxi)acético

CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético = 3:1:0,2);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,08-1,28, 1,33-1,61, 1,65-2,22, 2,36-2,52, 3,12, 3,20-3,42, 3,58-3,73, 3,90-4,07, 4,11-4,22, 4,38-4,49, 5,53-5,73, 6,75-6,86, 6,86-6,95, 6,97-7,11.

Ejemplo 29 (15): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-

hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acético

CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol:ácido acético-3:1:0,2);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,06-1,24, 1,32-1,65, 1,66-2,13, 2,35-2,52, 3,05-3,18, 3,22-3,42, 3,58-3,73, 3,88-4,07, 4,11-4,24, 4,37-4,51, 5,53-5,74, 6,54-6,69, 6,84-6,96, 6,99-7,14.

5 Ejemplo 29 (16): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(5-cloro-2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acético

CCF: Rf 0,12 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,07-1,24, 1,33-1,49, 1,49-1,62, 1,67-2,10, 2,36-2,51, 3,07-3,19, 3,19-3,42, 3,60-3,72, 3,93-4,07, 4,11-4,23, 4,38-4,48, 5,55-5,72, 6,90, 7,07, 7,13.

10 Ejemplo 29 (17): Ácido (((3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}metoxi)acético

CCF: Rf 0,11 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,08-1,25, 1,34-1,63, 1,67-2,09, 2,37-2,51, 3,07-3,18, 3,20-3,42, 3,59-3,73, 3,82-4,07, 4,12-4,23, 4,35-4,44, 5,54-5,72, 6,87, 7,04, 7,12.

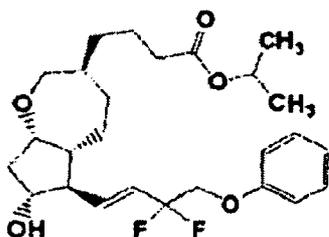
15 Ejemplo 30: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-Difluoro-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-(tetrahidro-2H-piran-2-il)ocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

20 Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (280 mg, 0,53 mmol) producido en el ejemplo 14 en trifluoruro de (2-metoxietil)aminoazufre (977 µl, 5,30 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días y 7 horas. Se vertió lentamente la disolución de reacción en una disolución acuosa saturada enfriada en hielo de bicarbonato de sodio y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo dos veces. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio anhidro. La purificación con un aparato en columna (Hiflash-SI, tamaño M, hexano→acetato de etilo:hexano = 3:7) fabricado por Yamazen Corporation proporcionó el compuesto del título (171 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 3:7).

25 Ejemplo 31: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-Difluoro-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

[Fórmula química 45]



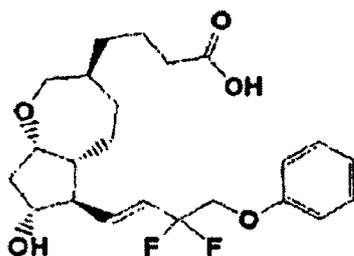
30 Se sometió el compuesto producido en el ejemplo 30 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,42 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87-1,19, 1,18-1,26, 1,35-1,96, 2,11-2,30, 2,35-2,56, 2,84-2,97, 3,67-3,84, 3,90-4,11, 4,19, 4,89-5,08, 5,68-5,87, 5,95-6,11, 6,85-6,95, 6,95-7,05, 7,21-7,35.

35 Ejemplo 32: Ácido 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-difluoro-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

[Fórmula química 46]



Se sometió el compuesto producido en el ejemplo 31 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,34 (diclorometano:metanol = 9:1);

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90-1,23, 1,36-1,96, 2,12-2,27, 2,33, 2,40-2,53, 2,84-2,98, 3,71-3,83, 3,90-4,10, 4,19, 5,69-5,88, 5,95-6,10, 6,86-6,94, 6,95-7,05, 7,21-7,35.

Ejemplo 32 (1) a ejemplo 32 (5)

10 Usando el compuesto producido en el ejemplo 13 y usando una sal de ácido fosfónico correspondiente en lugar de (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo, se sometieron estas sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 14→ejemplo 30→ejemplo 31→ejemplo 32 para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 32 (1): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-difluoro-4-(2-fluorofenoxi)-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclo-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,52 (acetato de etilo);

15  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98, 7,28-7,19, 7,13, 6,99, 6,06, 5,75, 4,79, 4,43, 3,90-3,84, 3,57, 2,84, 2,30, 2,15, 1,97, 1,80-1,64, 1,61-1,21, 1,11-0,86.

Ejemplo 32 (2): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-difluoro-4-(3-fluorofenoxi)-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclo-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo);

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98, 7,33, 6,94-6,78, 6,05, 5,75, 4,81, 4,39, 3,91-3,85, 3,58, 2,85, 2,31, 2,16, 1,98, 1,81-1,67, 1,60-1,22, 1,12-0,87.

Ejemplo 32 (3): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(3-clorofenoxi)-3,3-difluoro-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclo-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,55 (acetato de etilo);

25  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98, 7,32, 7,11, 7,04, 6,98, 6,05, 5,74, 4,80, 4,40, 3,91-3,84, 3,58, 2,84, 2,31, 2,16, 1,97, 1,81-1,64, 1,59-1,21, 1,10-0,86.

Ejemplo 32 (4): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3,3-difluoro-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclo-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,68 (acetato de etilo);

30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98, 7,55, 7,35-7,32, 6,06, 5,76, 4,80, 4,48, 3,91-3,84, 3,58, 2,84, 2,31, 2,16, 1,98, 1,81-1,64, 1,59-1,21, 1,10-0,86.

Ejemplo 32 (5): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3,3-difluoro-1-buten-1-il]-7-hidroxiociclo-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,65 (acetato de etilo);

35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  11,98, 7,33-7,23, 6,82, 6,07, 5,74, 4,80, 4,48, 3,91-3,84, 3,58, 2,85, 2,31, 2,16, 1,97, 1,81-1,64, 1,60-1,21, 1,10-0,86.

Ejemplo 33: Acetato de [(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-(hidroximetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]metilo

Se añadieron piridina (0,335 ml), anhídrido de ácido acético (0,294 ml) y N-dimetilaminopiridina (cantidad pequeña) secuencialmente a una disolución en diclorometano (5 ml) del compuesto (884 mg) producido en el ejemplo 23 a

temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se diluyó esto con acetato de etilo y se añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y se concentró el disolvente a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió THF (0,5 ml), se añadió una disolución en THF 1 M (5 ml) de N-fluoruro de tetrabutilamonio bajo atmósfera de argón y enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se vertió la disolución de reacción en una disolución acuosa saturada enfriada en hielo de cloruro de amonio, y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatógrafo preparativo (Hiflash-SI, tamaño L, hexano:acetato de etilo = 8:2→1:1→0:1) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (616 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,19 (hexano:acetato de etilo=1:1).

Ejemplo 34: Acetato de [(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3-oxo-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]metilo

Se sometió el compuesto (616 mg) producido en el ejemplo 33 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 13→ejemplo 14 para obtener el compuesto del título (568 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 35: [(3R,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-Fenoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-buten-1-il]-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]metanol

Se sometió el compuesto producido en el ejemplo 34 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 15→ejemplo 11 para obtener el compuesto del título (568 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

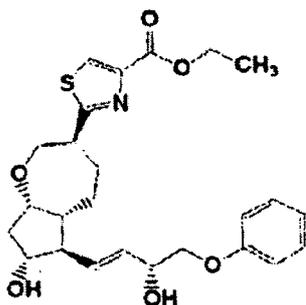
Ejemplo 36: 2-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3S)-4-fenoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-buten-1-il]-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Bajo atmósfera de argón, se añadió diisopropiltilamina (0,3 ml) a una disolución en DMSO (0,5 ml) de acetato de etilo (1,0 ml) del compuesto (150 mg) sintetizado en el ejemplo 35 con enfriamiento con hielo, posteriormente se añadieron piridina-trióxido de azufre (139 mg) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 minutos. Tras dilución con acetato de etilo, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en tolueno (1,5 ml), trietilamina (0,061 ml) y se añadió secuencialmente clorhidrato de éster etílico de L-cisteína (81 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras dilución con acetato de etilo, se añadió agua y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó secuencialmente el extracto con una disolución acuosa de ácido cítrico, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en tolueno (5,8 ml), se añadió dióxido de manganeso (756 mg) y se agitó la mezcla a 60°C durante la noche. Se filtró esto con Celite (nombre comercial) y se lavó con acetato de etilo varias veces, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante con cromatógrafo preparativo (columna de sílice SMB 10 µm, tamaño 20, hexano:acetato de etilo = 9:1→75:25→6:4→3:7) fabricado por Yamazen Corporation para obtener un compuesto del título (65 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,42, 0,38 (hexano:acetato de etilo = 3:2).

Ejemplo 37: 2-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

[Fórmula química 47]



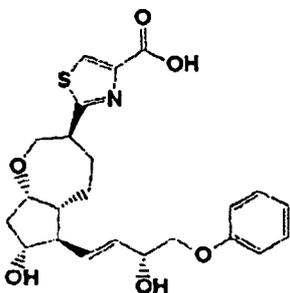
5 A una disolución en etanol (1,0 ml) del compuesto (65 mg) producido en el ejemplo 36 se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,0 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante con cromatógrafo preparativo (columna de sílice SMB, 10  $\mu$ m, tamaño 20, hexano:acetato de etilo = 1: 1 $\rightarrow$ 0:1) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (47 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,65 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

10  $^1$ H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39, 1,59-1,97, 2,04, 2,10-2,35, 2,45-2,60, 3,39-3,56, 3,69-3,83, 3,89, 3,97-4,05, 4,10, 4,31-4,47, 4,49-4,60, 5,61-5,76, 6,86-7,01, 7,24-7,34, 8,04.

Ejemplo 38: Ácido 2-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico

[Fórmula química 48]



15 Se sometió el compuesto producido en el ejemplo 37 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

20  $^1$ H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,56-2,01, 2,10-2,39, 2,47-2,61, 3,35-3,55, 3,78, 3,85-3,94, 3,97-4,06, 4,11, 4,38, 4,51-4,60, 5,63-5,77, 6,87-7,02, 7,23-7,35, 8,15.

Ejemplo 39: (((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-Fenoxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-1-buten-1-il)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metil)tio)acetato de etilo

25 Se añadieron secuencialmente trietilamina (0,039 ml) y cloruro de ácido metanosulfónico (0,020 ml) a una disolución anhidra de THF (1,7 ml) del compuesto (90 mg) producido en el ejemplo 35 con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se diluyó esto con acetato de etilo y se añadió agua, seguido por extracción. Se lavó secuencialmente el extracto con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada y se secó con sulfato de sodio. Se concentró el disolvente a presión reducida para obtener el residuo (109 mg). Se disolvió el residuo resultante en una disolución anhidra de THF (1,7 ml) y se añadió tioglicolato de etilo (0,029 ml). Posteriormente, hidruro de sodio al 60% (11 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 50°C

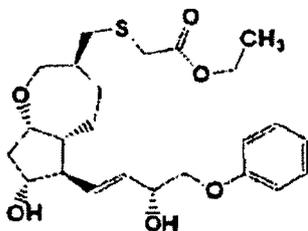
30 durante la noche. Se diluyó esto con acetato de etilo y se añadió agua, seguido por extracción. Se lavó secuencialmente el extracto con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatógrafo preparativo (HiFlash-SI, tamaño S, hexano:acetato de etilo = 75:25 $\rightarrow$ 0:100)

35 fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (61 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,81 (hexano:acetato de etilo = 1:2).

Ejemplo 40: [(((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metil)tio]acetato de etilo

[Fórmula química 49]



5

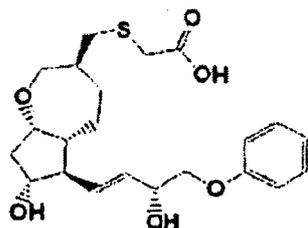
Se sometió el compuesto producido en el ejemplo 39 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,16 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

10  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00-1,18, 1,24-1,33, 1,38-1,56, 1,56-1,85, 1,84-2,19, 2,25, 2,39-2,55, 2,68, 2,98, 3,13-3,22, 3,64-3,79, 3,83-3,92, 3,92-4,03, 4,09-4,26, 4,45-4,58, 5,57-5,72, 6,85-7,02, 7,22-7,34.

Ejemplo 41: Ácido [(((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)metil)tio]acético

[Fórmula química 50]



15 Se sometió el compuesto producido en el ejemplo 40 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,35 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

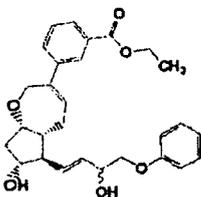
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01-1,17, 1,38-1,55, 1,60-1,86, 1,86-2,20, 2,41-2,55, 2,93-3,05, 3,22, 3,67-3,79, 3,84-3,93, 3,93-4,04, 4,14-4,24, 4,48-4,57, 5,59-5,74, 6,87-7,03, 7,24-7,34.

20 Ejemplo 42 (1) a ejemplo 42 (2)

Usando el compuesto producido en el ejemplo 4 y usando un reactivo de organozinc correspondiente en lugar de bromuro de 4-etiloxi-4-oxobutilzinc, se sometieron estas sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 5→ejemplo 6→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener los siguientes compuestos.

25 Ejemplo 42 (1): 3-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoato de etilo (cuerpo poco polar)

[Fórmula química 51]



CCF: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,35-1,44, 1,71-1,86, 2,04, 2,11-2,32, 2,43-2,64, 2,64-2,86, 3,73-3,94, 4,02, 4,07-4,21, 4,31-4,50, 4,50-4,61, 4,81-4,95, 5,61-5,81, 5,96-6,10, 6,86-7,03, 7,21-7,46, 7,84-7,98.

Ejemplo 42 (2): 3-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoato de etilo (cuerpo muy polar)

5 CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

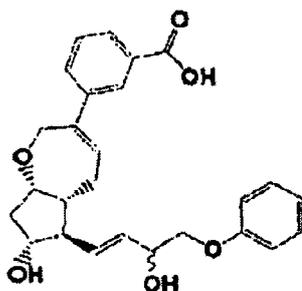
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40, 1,72-1,86, 2,08-2,32, 2,44-2,58, 2,61, 2,75, 3,74-3,86, 3,85-3,96, 3,98-4,07, 4,15, 4,33-4,51, 4,55, 4,83-4,95, 5,62-5,80, 5,97-6,08, 6,88-7,03, 7,23-7,46, 7,88-7,96.

Ejemplo 43 (1) a ejemplo 43 (5)

10 Usando el compuesto producido en el ejemplo 4, usando bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilzinc o un reactivo de organozinc correspondiente en su lugar y usando (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo o una sal de ácido fosfónico correspondiente en su lugar, se sometieron estas sustancias a las mismas preparaciones objetivo que las del ejemplo 5→ejemplo 6→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1)→ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

15 Ejemplo 43 (1): Ácido 3-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoico (cuerpo poco polar)

[Fórmula química 52]



CCF: Rf 0,19 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,58-1,74, 2,07-2,32, 2,40-2,55, 2,60-2,78, 3,66-3,80, 3,84-3,95, 3,95-4,04, 4,10-4,22, 4,38-4,56, 4,77-4,99, 5,62-5,79, 6,04, 6,85-6,99, 7,19-7,29, 7,39, 7,45-7,54, 7,83-7,94.

Ejemplo 43 (2): Ácido 3-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)benzoico (cuerpo muy polar)

CCF: Rf 0,20 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,58-1,74, 2,04-2,31, 2,40-2,55, 2,66, 3,66-3,81, 3,86-4,02, 4,15, 4,37-4,54, 4,73-5,00, 5,59-5,76, 6,01, 6,85-6,98, 7,19-7,30, 7,39, 7,45-7,53, 7,84-7,94.

Ejemplo 43 (3): Ácido 3-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)propanoico

CCF: Rf 0,56 (diclorometano:metanol = 5:1);

30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,61-1,79, 1,84-2,29, 2,36-2,60, 3,67-3,83, 3,86-4,16, 4,38, 4,48-4,67, 5,41-5,57, 5,57-5,87, 6,78-7,08, 7,19-7,36.

Ejemplo 43 (4): Ácido 4-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1);

35 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62-1,79, 1,81-2,26, 2,26-2,64, 3,69-3,81, 3,82-3,91, 3,92-4,07, 4,39, 4,49-4,59, 5,42-5,53, 5,55-5,79, 6,75-7,12, 7,19-7,41.

Ejemplo 43 (5): Ácido 4-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3S)-3-hidroxi-1-octen-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1);

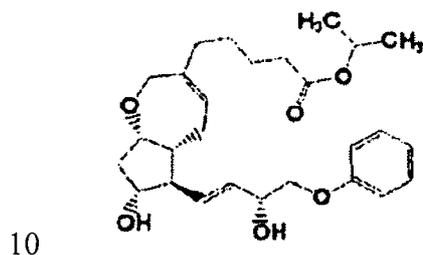
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,68-1,01, 1,06-2,93, 3,58-3,87, 3,88-4,24, 4,38, 5,25-5,81.

Ejemplo 44 (1) a ejemplo 44 (4)

5 Usando el compuesto producido en el ejemplo 4 y usando bromuro de 4-etoxi-4-oxobutilzinc o un reactivo de organozinc correspondiente en su lugar, se sometieron estas sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 5→ejemplo 6 →ejemplo 7→ejemplo 8→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 44 (1): 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoato de 2-propanilo

[Fórmula química 53]



CCF: Rf 0,21 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22, 1,31-1,44, 1,51-1,78, 1,77-1,98, 2,01-2,31, 2,37-2,61, 3,49, 3,68-3,82, 3,83-3,93, 3,93-4,06, 4,39, 4,47-4,59, 4,92-5,06, 5,37-5,49, 5,57-5,75, 6,86-7,02, 7,22-7,35.

15 Ejemplo 44 (2): 5-((5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-Clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 2:3);

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22, 1,31-1,46, 1,52-1,65, 1,65-1,77, 1,77-1,97, 2,01-2,32, 2,37-2,65, 3,68-3,82, 3,82-3,92, 3,92-4,05, 4,39, 4,51, 4,91-5,08, 5,39-5,50, 5,57-5,75, 6,77-6,84, 6,89-6,99, 7,20.

20 Ejemplo 44 (3): 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,29 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20-1,25, 1,31-1,45, 1,51-1,65, 1,65-1,77, 1,77-1,98, 2,00-2,21, 2,21-2,30, 2,30-2,36, 2,38-2,61, 3,68-3,80, 3,81-3,91, 3,91-4,06, 4,32-4,45, 4,51, 4,92-5,07, 5,38-5,49, 5,57-5,74, 6,66-6,83, 7,16.

25 Ejemplo 44 (4): 6-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)hexanoato de 2-propanilo

CCF: Rf 0,15 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

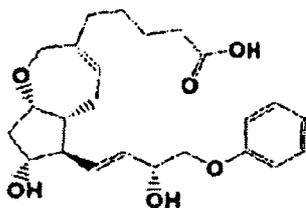
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18-1,46, 1,52-1,99, 2,00-2,30, 2,30-2,62, 2,77, 3,65-3,81, 3,81-4,08, 4,39, 4,46-4,59, 4,90-5,09, 5,42, 5,55-5,75, 6,85-7,03, 7,22-7,35.

Ejemplo 45 (1) a ejemplo 45 (4)

30 Se sometieron los compuestos producidos en el ejemplo 44 (1) a ejemplo 44 (4) a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 45 (1): Ácido 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoico

[Fórmula química 54]



CCF: Rf 0,53 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31-1,48, 1,52-1,77, 1,77-1,98, 2,00-2,25, 2,34, 2,38-2,59, 3,67-3,81, 3,84-4,06, 4,38, 4,46-4,58, 5,43, 5,57-5,73, 6,85-7,02, 7,21-7,35.

- 5 Ejemplo 45 (2): Ácido 5-((5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoico

CCF: Rf 0,36 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22-1,49, 1,53-1,76, 1,78-1,98, 1,98-2,28, 2,34, 2,38-2,57, 3,67-3,80, 3,84-3,93, 3,93-4,05, 4,32-4,44, 4,45-4,55, 5,44, 5,56-5,73, 6,77-6,84, 6,89-6,98, 7,20.

- 10 Ejemplo 45 (3): Ácido 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoico

CCF: Rf 0,43 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,32-1,47, 1,49-1,65, 1,79-1,94, 2,01-2,13, 2,21-2,34, 2,34-2,54, 3,62-3,75, 3,83-4,08, 4,32-4,45, 5,44, 5,54-5,72, 6,66-6,78, 7,06-7,17.

- 15 Ejemplo 45 (4): Ácido 6-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)hexanoico

CCF: Rf 0,57 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,22-1,46, 1,50-1,67, 1,77-1,94, 1,98-2,13, 2,27, 2,36-2,55, 3,60-3,76, 3,85-4,08, 4,31-4,47, 5,38-5,48, 5,56-5,72, 6,86-6,97, 7,20-7,30.

- 20 Ejemplo 46: 4-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de etilo (mezcla de diastereómeros)

Usando el compuesto producido en el ejemplo 6, se sometió este compuesto a las mismas preparaciones objetivo que las del ejemplo 9→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 25 CCF: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 20:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,21-1,34, 1,37-1,89, 2,09-2,53, 2,57-2,67, 3,41, 3,66-4,06, 4,07-4,23, 4,45-4,56, 5,57-5,73, 6,87-7,05, 7,20-7,36.

Ejemplo 47: Ácido 4-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico (mezcla de diastereómeros)

- 30 Usando el compuesto producido en el ejemplo 46, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,36 (diclorometano:metanol = 10:1);

- 35  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,09-1,88, 2,08-2,23, 2,26-2,59, 2,85-3,55, 3,60-4,17, 4,45-4,60, 5,52-5,84, 6,84-7,03, 7,13-7,43.

Ejemplo 48 (1) a ejemplo 48 (2)

- 40 Usando el compuesto producido en el ejemplo 3 y usando un haluro de alquilo correspondiente en lugar de 2,3-dibromopropeno, se sometieron estas sustancias a las mismas preparaciones objetivo que las del ejemplo 4→ejemplo 5→ejemplo 6→ejemplo 7→ejemplo 8→ejemplo 9→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 48 (1): 3-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)propanoato de 2-propanilo (mezcla de diastereómeros)

CCF: Rf 0,47 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23, 1,33-1,94, 2,01-2,60, 2,86-3,46, 3,66-4,09, 4,47-4,59, 4,92-5,07, 5,58-5,75, 6,86-7,02, 7,24-7,35.

Ejemplo 48 (2): 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoato de 2-propanilo (mezcla de diastereómeros)

CCF: Rf 0,19 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87-2,03, 2,03-2,33, 2,33-2,57, 2,89, 3,65-4,10, 4,46-4,59, 4,91-5,07, 5,57-5,74, 6,86-7,02, 7,19-7,34.

Ejemplo 49 (1) a ejemplo 49 (2)

Se sometieron los compuestos producidos en el ejemplo 48 (1) a ejemplo 48 (2) a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 49 (1): Ácido 3-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros)

CCF: Rf 0,51 (cloroformo:metanol:agua = 10:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,30-1,96, 2,06-2,55, 2,85-3,47, 3,57-4,10, 4,41-4,61, 5,55-5,74, 6,86-7,02, 7,22-7,37.

Ejemplo 49 (2): Ácido 5-((5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)pentanoico (mezcla de diastereómeros)

CCF: Rf 0,53 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88-1,19, 1,20-1,52, 1,52-1,93, 2,05-2,19, 2,27-2,39, 2,40-2,54, 2,89, 3,64-3,77, 3,77-4,08, 4,44-4,57, 5,55-5,72, 6,85-7,03, 7,21-7,36.

Ejemplo 50: (1S,2R,3S,4R)-3-(((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-2-(1-propen-1-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentanol

Bajo atmósfera de argón, se añadió carbonilclorohidruo de tris(trifenilfosfina)rutenio (9,5 mg) a una disolución en tolueno (1 ml) del compuesto (74,1 mg) producido en el ejemplo 3, y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas y 30 minutos. Después, se tomó una cantidad pequeña de la mezcla de reacción y se concentró para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 75:25).

Ejemplo 51: (((1S,2R,3S,4R)-3-(((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-2-(1-propen-1-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)oxi)acetato de 2-metil-2-propanilo

Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (3,70 g) producido en el ejemplo 50 en DMF (20 ml). Tras añadir bromoacetato de t-butilo (7,4 ml), se añadió hidruo de sodio (400 mg, al 60% en aceite) cuatro veces cada de 30 minutos a 60 minutos (total 1600 mg). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió agua a la mezcla de reacción, se lavó con agua y solución salina saturada el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→75:25) para obtener el compuesto del título (3,5 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 80:20).

Ejemplo 52: (((1S,2R,3S,4R)-3-(((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-2-(1-propen-1-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil)oxi)acetato de alilo

Se disolvió el compuesto (3,37 g) producido en el ejemplo 51 en THF (10 ml), se añadieron una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 N (5 ml) y metanol (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N, y se lavó con agua y solución salina saturada el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener carboxílico ácido (3,02 g). Se disolvió el ácido carboxílico (3,02 g) en DMF (15 ml), se añadieron carbonato de potasio (1,60 g) y bromuro de alilo (1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y se lavó con agua y solución salina saturada el

extracto obtenido mediante extracción con hexano/acetato de etilo (1/1), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3→80:20) para obtener el compuesto del título (2,93 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

5 CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 80:20).

Ejemplo 53 (1): (2R)-2-(((1S,2R,3S,4R)-3-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-2-(1-propen-1-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]oxi)-4-pentenoato de metilo

Ejemplo 53 (2): (2S)-2-(((1S,2R,3S,4R)-3-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-2-(1-propen-1-il)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]oxi)-4-pentenoato de metilo

10 Bajo atmósfera de argón, se disolvió diisopropilamina (2,0 ml) en THF (16 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Tras añadir gota a gota una disolución de n-butil-litiohexano 1,66 M (8,0 ml), se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Tras enfriar esto hasta -78°C y añadir gota a gota trimetilclorosilano (2,0 ml), se añadió gota a gota una disolución en THF (7 ml) del compuesto (3,28 g) producido en el ejemplo 52. Tras agitar a  
15 -78°C durante 30 minutos, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Tras añadir agua a la mezcla de reacción y agitar esto durante 1 hora, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y se lavó con agua y solución salina saturada el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (40 ml), se añadieron metanol (4 ml) y una disolución de trimetilsilildiazometanohexano 2,0 M (7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó el residuo mediante  
20 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3→80:20) para obtener un compuesto de ejemplo 53 (1) (1,26 g) y un compuesto de ejemplo 53 (2) (1,16 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,42 (hexano:acetato de etilo = 86:14) (compuesto del ejemplo 53 (1));

CCF: Rf 0,36 (hexano:acetato de etilo = 86:14) (compuesto del ejemplo 53 (2)).

25 Ejemplo 54: (2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-(((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-carboxilato de metilo

Se disolvió el compuesto (1,26 g) producido en el ejemplo 53 (1) en diclorometano (30 ml), se añadió el catalizador de Schrock (0,44 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice  
30 (hexano:acetato de etilo = 95:5→75:25) para obtener el compuesto del título (0,95 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,48 (hexano:acetato de etilo = 75:25).

Ejemplo 55: [(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-(((Dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]metanol

35 Tras suspender hidruro de litio y aluminio (84 mg) en THF (2 ml), se enfrió la suspensión hasta 0°C, se añadió gota a gota una disolución en THF (3 ml) del compuesto (0,95 g) producido en el ejemplo 54 y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Tras añadir agua a la mezcla de reacción, se lavó el extracto obtenido mediante adición de ácido clorhídrico 1 N y extracción, con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo  
40 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:40→40:60) para obtener el compuesto del título (793 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 50:50).

Ejemplo 56: (2E)-3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-(((Dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]acrilato de 2-propanilo

45 Se disolvió el compuesto (165 mg) producido en el ejemplo 55 en DMSO (2 ml), se añadieron el reactivo de Wittig (carboisopropoximetilentrifenilfosforano, 218 mg) y 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona (IBX, 168 mg) y se agitó la mezcla a 50°C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y se filtraron las materiales insolubles. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo, y se lavó el extracto con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró  
50 a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3→80:20) para obtener el compuesto del título (174 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 80:20).

Ejemplo 57: 3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]propanoato de 2-propanilo

5 Se disolvió el compuesto (174 mg) producido en el ejemplo 56 en 2-propanol (2 ml), se añadieron bicarbonato de sodio (20 mg) y paladio al 10% / carbono (20 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. Se concentró el filtrado obtenido filtrando la mezcla de reacción con Celite (nombre comercial) a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3→80:20) para obtener el compuesto del título (150 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 80:20).

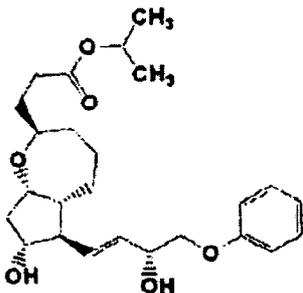
10 Ejemplo 58: 3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-(hidroximetil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]propanoato de 2-propanilo

15 Al compuesto (143 mg) producido en el ejemplo 57 se le añadió 1 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l (disolución en THF) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:40→20:80) para obtener el compuesto del título (98 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 50:50).

Ejemplo 59: 3-[(2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]propanoato de 2-propanilo

20 [Fórmula química 55]



Se sometió el compuesto producido en el ejemplo 58 a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25 CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27-7,31, 6,89-6,99, 5,59-5,72, 4,93-5,05, 4,49-4,55, 4,21, 3,99, 3,88, 3,69-3,83, 2,55, 2,19-2,44, 1,45-1,88, 1,23.

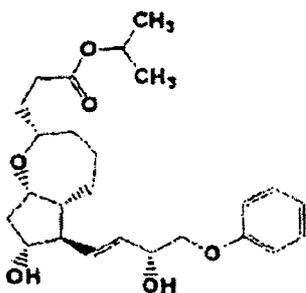
Ejemplo 60: [(2S,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)-3,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]metanol

30 Usando el compuesto producido en el ejemplo 53 (2), se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 54→ejemplo 55 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 50:50).

35 Ejemplo 61: 3-[(2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]propanoato de 2-propanilo

[Fórmula química 56]



Usando el compuesto producido en el ejemplo 60, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 56→ejemplo 57→ejemplo 58 →ejemplo 59 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

5 CCF: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27-7,32, 6,90-7,00, 5,59-5,72, 4,94-5,06, 4,49-4,55, 3,93-4,01, 3,88, 3,69-3,79, 3,17-3,25, 2,52, 2,27-2,46, 2,06-2,19, 1,65-1,84, 1,26-1,49, 1,23.

Ejemplo 62: Metanosulfonato de [(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]metilo

10 Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (207 mg) producido en el ejemplo 55 en diclorometano (2 ml), y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (0,14 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,040 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y se lavó con agua y solución salina saturada el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (273 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 67:33).

Ejemplo 63: [(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]acetónitrilo

20 Se disolvió el compuesto (273 mg) producido en el ejemplo 62 en DMSO (1 ml), se añadió cianuro de sodio (55 mg) y se agitó la mezcla a 80°C durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y se lavó con agua y solución salina saturada el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10→70:30) para obtener el compuesto del título (205 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

25 CCF: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 75:25).

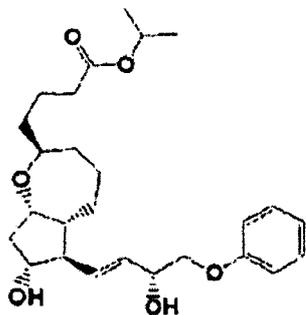
Ejemplo 64: (2E)-3-[(2R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-3,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]acrilato de 2-propanilo

30 Se disolvió el compuesto (195 mg) producido en el ejemplo 63 en tolueno (4 ml), y se enfrió la disolución hasta -15°C. Se añadió una disolución en tolueno 1 M (0,8 ml) de hidruro de diisobutilaluminio y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se lavó el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, con ácido clorhídrico 1 N, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (2 ml), se añadió fosforano (250 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→75:25) para obtener el compuesto del título (39 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 80:20).

40 Ejemplo 65: 4-[(2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il]butanoato de 2-propanilo

[Fórmula química 57]



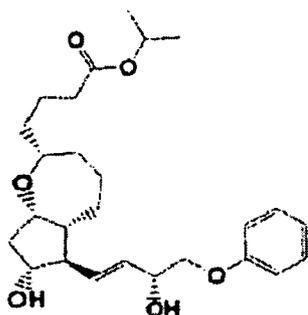
Usando el compuesto producido en el ejemplo 64, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 56→ejemplo 57→ejemplo 58→ejemplo 59 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

5 CCF: Rf 0,36 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26-7,31, 6,89-6,99, 5,60-5,72, 4,93-5,06, 4,50-4,55, 4,17-4,24, 3,99, 3,88, 3,70-3,82, 2,56-2,61, 2,21-2,34, 1,51-1,78, 1,26-1,37, 1,23.

Ejemplo 66: 4-((2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxy-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il)butanoato de 2-propanilo

10 [Fórmula química 58]



Usando el compuesto producido en el ejemplo 60, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 62→ejemplo 63→ejemplo 64→ejemplo 56→ejemplo 57→ejemplo 58→ejemplo 59 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,42 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

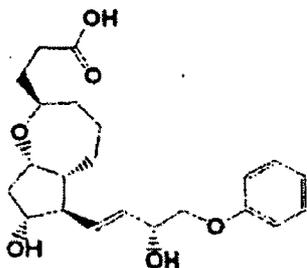
$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,26-7,31, 6,89-6,99, 5,58-5,72, 4,93-5,05, 4,48-4,55, 3,97-4,03, 3,87, 3,69-3,77, 3,13-3,22, 2,52-2,59, 2,38-2,47, 2,23-2,29, 2,11-2,19, 1,28-1,84, 1,22.

Ejemplo 67 (1) a ejemplo 67 (4)

20 Usando los compuestos producidos en el ejemplo 59, ejemplo 61, ejemplo 65 y ejemplo 66, se sometieron estos compuestos a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 67 (1): Ácido 3-((2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxy-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il)propanoico

[Fórmula química 59]



CCF: Rf 0,36 (cloroformo:metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24-7,30, 6,89-6,98, 5,54-5,70, 4,48, 4,19, 3,95, 3,69-3,85, 2,19-2,54, 1,47-1,93.

5 Ejemplo 67 (2): Ácido 3-((2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il)propanoico

CCF: Rf 0,39 (cloroformo:metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24-7,30, 6,88-6,98, 5,56-5,67, 4,45-4,52, 3,86-4,02, 3,67-3,76, 3,20-3,29, 2,33-2,52, 2,09-2,18, 1,63-1,86, 1,22-1,48.

10 Ejemplo 67 (3): Ácido 4-((2R,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il)butanoico

CCF: Rf 0,37 (cloroformo:metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,21-7,26, 6,87-6,93, 5,56-5,69, 4,38-4,44, 4,21-4,29, 3,84-4,00, 3,65-3,77, 2,27-2,36, 2,07-2,17, 1,50-1,84, 1,28-1,40.

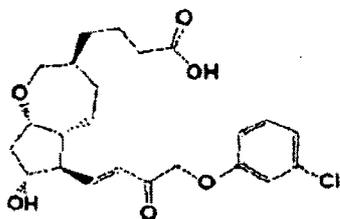
15 Ejemplo 67 (4): Ácido 4-((2S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-2-il)butanoico

CCF: Rf 0,42 (cloroformo:metanol = 5:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,25-7,30, 6,88-6,98, 5,56-5,69, 4,46-4,53, 3,86-4,02, 3,67-3,75, 3,14-3,23, 2,40-2,49, 2,35, 2,09-2,18, 1,24-1,84.

20 Ejemplo 68: Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E)-4-(3-clorofenoxi)-3-oxo-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

[Fórmula química 60]



25 Se disolvió el compuesto (102 mg) producido en el ejemplo 17 (3) en cloruro de metileno (2 ml) y acetona (1,5 ml), se añadió dióxido de manganeso (613 mg) y se agitó la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se retiró dióxido de manganeso con Celite (nombre comercial), seguido por lavado con cloroformo-acetona. Tras concentrar el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo resultante con una placa de vidrio de PLC (20x20 cm, gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, 0,5 mm, cloroformo:metanol = 19:1) para obtener el compuesto del título (7,8 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,24 (cloroformo:metanol = 19:1);

30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0,96-1,22, 1,36-1,51, 1,51-1,72, 1,84-2,00, 2,15-2,31, 2,43-2,55, 2,99, 3,81, 3,96-4,10, 4,93, 6,37, 6,81-7,00, 7,19-7,29.

Ejemplo 68 (1): Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-oxo-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

Usando el compuesto producido en el ejemplo 17 (25), se sometió este compuesto a las mismas operaciones

objetivo que las del ejemplo 68 para obtener el siguiente compuesto de ejemplo.

CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 10:1);

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,96-1,25, 1,36-1,75, 1,84-2,03, 2,15-2,33, 2,50, 2,99, 3,81, 3,96-4,11, 5,00, 6,37, 6,67, 6,79, 6,91, 7,11.

5 Ejemplo 69: 4-Bifenilcarboxilato de (5aR,6S,7R,8aS)-6-(((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil)-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

10 A una disolución en cloruro de metileno (2,3 ml) del compuesto (500 mg) producido en el ejemplo 10 se le añadieron trietilamina (0,246 ml), cloruro de 4-fenilbenzoilo (303 mg) y dimetilaminopiridina (2 mg) con enfriamiento con hielo y atmósfera de argón y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Además, se añadieron trietilamina (0,123 ml) y cloruro de 4-fenilbenzoilo (151 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se añadió agua y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada. Tras secar con sulfato de sodio anhidro, se separó por destilación el disolvente a presión reducida, se retiró el cristal precipitado con MTBE, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatógrafo preparativo (Hiflash-SI, tamaño L, hexano:acetato de etilo = 100:0→9:1→4:1→3:2) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (641 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,64 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

20 Ejemplo 70: 4-Bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-(hidroximetil)-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

25 A una disolución en THF (0,5 ml) del compuesto (640 mg) producido en el ejemplo 69 se le añadió una disolución en THF 1 M (2,1 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 horas. Tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se detuvo la reacción con una disolución acuosa saturada enfriada en hielo de cloruro de amonio. Se extrajo esto con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatógrafo preparativo (Hiflash-SI, tamaño L, hexano:acetato de etilo = 85:15→7:3→1:1→3:7) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (214 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

30 Ejemplo 71: 4-Bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-buten-1-il]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 70, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 11 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 72: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-buten-1-il]-7-hidroxi]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

40 A una disolución en 2-propanol (5 ml) del compuesto (950 mg) producido en el ejemplo 71 se le añadió isopropóxido de litio (disolución 2,0 M en THF, 2,3 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se vertió una disolución mixta de agua-acetato de etilo que se había enfriado de manera similar hasta 0°C, y se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→sólo acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (530 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 73: 4-[(3S,5aR,6R,7S, 8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-buten-1-il]-7-(formiloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

50 A una disolución en THF (0,3 ml) del compuesto (29 mg) producido en el ejemplo 72 se le añadieron trifenilfosfina (27 mg), ácido fórmico (4 µl) y una disolución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (47 µl, 2,2 mol/l) a -15°C, y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1,5 horas. Además, se añadieron trifenilfosfina (27 mg), ácido fórmico (4 µl) y una disolución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo (47 µl, 2,2 mol/l) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa

saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:2→5:5) para obtener el compuesto del título (10 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

5 CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 2:3).

Ejemplo 74: 4-[(3S,5aR,6R,7S, 8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-1-buten-1-il]-7-hidroxi-octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

10 A una disolución en 2-propanol (0,35 ml) del compuesto (10 mg) producido en el ejemplo 73 se le añadió carbonato de potasio (3 mg) a 0°C, y se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (8 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

15 Ejemplo 75: 4-[(3S,5aR,6R,7S, 8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 74, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00, 6,71, 6,60, 5,90, 5,63, 4,99, 4,56, 4,28, 4,18, 4,08-3,88, 2,97, 2,78, 2,15-2,00, 1,95-0,95.

Ejemplo 76: Ácido 4-[(3S,5aR,6R,7S,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-buten-1-il]-7-hidroxi-octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

25 Usando el compuesto producido en el ejemplo 75, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,08-6,90, 6,78-6,52, 5,90, 5,63, 4,57, 4,29, 4,22-3,85, 2,97, 2,40-2,20, 2,13, 1,98-1,80, 1,80-1,50, 1,45-0,95.

30 Ejemplo 77: (1R,2R,3S,4R)-2-alil-3-([dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentanol

Usando el compuesto producido en el ejemplo 3, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 73 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,59 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

35 Ejemplo 78: 4-[(5aR,6S,7R,8aR)-6-([Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi)metil]-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 77, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 4→ejemplo 5→ejemplo 6→ejemplo 7→ejemplo 8 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 79: 4-[(5aR,6R,7R,8aR)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

45 Usando el compuesto producido en el ejemplo 78, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,52 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,19-1,33, 1,43-1,58, 1,65-1,79, 1,86-2,16, 2,16-2,34, 2,59, 3,77, 3,92, 3,97-4,19, 4,51-4,62, 5,01, 5,58-5,82, 6,89-7,04, 7,25-7,36.

Ejemplo 80: Ácido 4-((5aR,6R,7R,8aR)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-5,5a,6,7,8,8a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

Usando el compuesto producido en el ejemplo 79, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,64 (diclorometano:metanol = 7:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,25-1,49, 1,57-1,76, 1,87-2,12, 2,18-2,34, 3,77, 3,89-4,19, 4,44, 5,57-5,77, 6,84-7,01, 7,21-7,33.

Ejemplo 81: 4-((5aR,6R,7R,8aR)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-4-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 78, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 9→ejemplo 10→ejemplo 11→ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,46 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,97-2,14, 2,18-2,34, 2,53-2,63, 3,23, 3,44, 3,71-4,18, 4,49-4,61, 4,93-5,09, 5,58-5,82, 6,88-7,04, 7,24-7,36.

Ejemplo 81 (1): 4-((5aR,6R,7R,8aR)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 78 y usando (3-fenoxi-2-oxopropil)-fosfonato de dimetilo o una sal de ácido fosfónico correspondiente en su lugar, se sometieron estas sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 81 para obtener el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,52 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,00-1,91, 1,91-2,13, 2,22-2,33, 2,59-2,68, 3,23, 3,44, 3,73-4,19, 4,52-4,63, 4,95-5,07, 5,56-5,83, 6,57-6,68, 6,68-6,78, 6,97-7,10.

Ejemplo 82 a ejemplo 82 (1)

Usando los compuestos producidos en el ejemplo 81 o el ejemplo 81 (1), se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener los siguientes compuestos de ejemplo.

Ejemplo 82: Ácido 4-((5aR,6R,7R,8aR)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,53 (diclorometano:metanol = 7:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,99-2,04, 2,21-2,33, 3,20-3,46, 3,73-4,03, 4,43, 5,56-5,77, 6,86-5,77, 6,86-6,95, 7,20-7,30.

Ejemplo 82 (1): Ácido 4-((5aR,6R,7R,8aR)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxi-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

CCF: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 7:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,00-2,06, 2,22-2,33, 3,20-3,47, 3,74-3,86, 3,88-4,02, 4,45, 5,54-5,79, 6,57-6,68, 6,68-6,96, 7,01-7,13.

Ejemplo 83: Ácido 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-(3,3-difluoro-4-fenoxibutil)-7-hidroxi-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

Usando el compuesto producido en el ejemplo 30, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 18→ejemplo 19 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,51 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,29, 7,02, 6,95-6,91, 4,13, 4,04, 3,97, 3,74, 2,93, 2,34, 2,28-2,03, 1,95-1,51, 1,22-1,00.

Ejemplo 84: Metanosulfonato de [(3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil]-7-(tetrahidro-2H-

piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]metilo

A una disolución en cloruro de metileno (300 ml) del compuesto (40,7 g) producido en el ejemplo 23 se le añadieron secuencialmente trietilamina (27,36 ml) y cloruro de mesilo (7,98 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se vertió la disolución de reacción en agua con hielo (300 ml) y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), y se secó con sulfato de sodio anhidro. La concentración del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (50,2 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,71, 0,63 (cloruro de metileno: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 85: [(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxil}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]acetato de etilo

A una disolución en DMSO (250 ml) del compuesto (50,2 g) producido en el ejemplo 84 se le añadió cianuro de sodio (8,18 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 70°C durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en agua con hielo (750 ml) y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua (200 ml) y solución salina saturada (200 ml), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se concentró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía preparativa (Hiflash-SI, tamaño 5L x 2, hexano:acetato de etilo = 90:10→2:1→1:1) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (36,4 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,42 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 86: [(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxil}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]acetaldehído

Bajo atmósfera de argón, se enfrió una disolución en tolueno (350 ml) del compuesto (29,4 g) producido en el ejemplo 85 hasta -18°C, y se añadió gota a gota una disolución en tolueno 1 M (103 ml) de DIBAL a lo largo de 40 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con MTBE (300 ml), se añadió una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio (50 ml) con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla durante un tiempo, después se añadió ácido clorhídrico enfriado en hielo (1 N, 300 ml), y se extrajo esto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de sodio anhidro. La concentración del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (31,3 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 87: (2E)-4-[(3R,5aR,6S,7R,8aS)-6-({[Dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxil}metil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]-2-butenoato de 2-propanilo

A una disolución en cloruro de metileno (422 ml) del compuesto (38,0 g) producido en el ejemplo 86 se le añadió acetato de isopropil(trifenilfosforanilideno) (45,93 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras completarse la reacción, se concentró la disolución a presión reducida y se añadieron dietil éter-hexano (1:1, 200 ml). Tras retirar el producto de análisis con un filtro de vidrio, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía preparativa (Hiflash-SI, tamaño 5Lx2, hexano:acetato de etilo = 100:0→4:1→7:3) fabricado por Yamazen Corporation para obtener el compuesto del título (36,0 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,56, 0,49 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 88: (2E)-4-[(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]-2-butenoato de etilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 87, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,46 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,98-1,12, 1,25-1,33, 1,41-1,54, 1,63-2,18, 2,45-2,54, 2,69, 2,92-2,30, 3,69-3,78, 3,87-4,23, 4,52-4,55, 5,61-5,74, 5,77-5,83, 6,84-7,01, 7,24-7,33.

Ejemplo 89: Ácido (2E)-4-[(3R,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]-2-butenoico

Usando el compuesto producido en el ejemplo 88, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

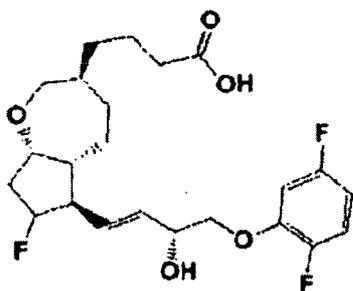
CCF: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,00-1,51, 1,68-2,14, 2,45-2,54, 2,93-3,00, 3,69-3,77, 3,87-4,07, 4,52-4,54, 5,65-5,67, 5,79-5,84, 6,91-7,04, 7,27-7,32.

5 Ejemplo 90: Ácido 4-{{(3S,5aR,6R,7S, 8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-fluorooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoico

Usando el compuesto (100 mg) producido en el ejemplo 72, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 30→ejemplo 31→ejemplo 32 para obtener el compuesto del título (4 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

[Fórmula química 61]



10

CCF: Rf 0,52 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85-2,62, 2,96-3,04, 3,92-4,09, 4,24-4,31, 4,55-4,61, 4,84-4,86, 5,02-5,04, 5,60-5,67, 5,85-5,93, 6,58-6,66, 6,70-6,76, 6,99-7,08.

15 Ejemplo 91: 4-{{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de etilo

A una disolución en DMF (0,3 ml) del compuesto (50 mg) producido en el ejemplo 17 (25) se le añadieron yoduro de etilo (21 mg) y carbonato de potasio (19 mg), y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo esto con MTBE. En este caso, la fase acuosa se hizo ácida (pH = 4) con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para recuperar el material de partida sin reaccionar (15 mg). Se sometió a prueba la reacción sobre el material de partida recuperado con los reactivos mencionados anteriormente (12 mg de yoduro de etilo, 6 mg de carbonato de potasio), se agitó la mezcla a 50°C durante 1 hora, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo esto con MTBE. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→0:100) para obtener el compuesto del título (21 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

20

25

CCF: Rf 0,53 (diclorometano:metanol = 9:1);

30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94-1,30, 1,40-1,95, 2,09-2,31, 2,45-2,54, 2,71-2,73, 2,89-2,97, 3,70-3,79, 3,90-4,17, 4,53-4,60, 5,59-5,74, 6,58-6,66, 6,69-6,76, 6,99-7,08.

Ejemplo 91 (1): 4-{{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 3-hidroxiopropilo

35 Usando el compuesto producido en el ejemplo 17 (25) y usando 3-bromo-1-propanol en lugar de yoduro de etilo, se sometieron estas sustancias a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 91 para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,38 (diclorometano: acetona = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90-1,20, 1,40-1,94, 2,08-2,17, 2,28-2,33, 2,45-2,54, 2,89-2,96, 3,67-3,80, 3,91-4,07, 4,22-4,26, 4,52-4,58, 5,59-5,74, 6,58-6,66, 6,69-6,75, 6,99-7,07.

40 Ejemplo 92: (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-3-(4-hidroxibutil)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ol

A una disolución en THF (1,4 ml) del compuesto (25 mg) producido en el ejemplo 91 se le añadió hidruro de litio y aluminio (6 mg) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción tal cual durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió

una disolución acuosa saturada de sulfato de sodio y se filtró la mezcla con Celite (nombre comercial) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo→diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (22 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas:

5 CCF: Rf 0,24 (acetato de etilo);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,95-1,95, 2,01-2,18, 2,45-2,54, 2,62-2,64, 2,89-2,97, 3,62-3,80, 3,90-4,09, 4,54-4,61, 5,60-5,75, 6,58-6,66, 6,69-6,76, 6,99-7,08.

Ejemplo 93: 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxiociclooctahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)-N-etilbutanamida

10 A una disolución en THF (0,2 ml) del compuesto (10 mg) producido en el ejemplo 17 (25) se le añadieron cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (7 mg) y una disolución acuosa de etilamina (12 M, 19 µl) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo esto con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener el residuo. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 9:1) para obtener el compuesto del título (10 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,85-1,20, 1,30-1,92, 1,97-2,06, 2,11-2,16, 2,39-2,48, 2,92-3,01, 3,14-3,23, 3,62-3,71, 3,96-4,03, 4,41-4,47, 5,58-5,71, 6,59-6,67, 6,88-6,95, 7,03-7,12, 7,94.

Ejemplo 94: 3-(3-piridinil)propanal

25 A una disolución en acetato de etilo (30 ml) de 3-(3-piridil)propanol (1,5 g) se le añadieron dimetilsulfóxido (15 ml) y trietilamina (9 ml), se añadió un complejo de piridina-trióxido de azufre (5,2 g) mientras se agitaba la mezcla a 0°C y se agitó la mezcla tal cual durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:70→0:100) para obtener el compuesto del título (1:1 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,23 (hexano:acetato de etilo = 1:2).

Ejemplo 95: 4-Bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6S,7R,8aS)-6-[(E)-2-yodovinil]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

30 A una disolución en THF (10 ml) del compuesto (0,85 g) producido en el ejemplo 70 se le añadió cloruro de cromo (1,7 g), se añadió una disolución en THF (7 ml) de yodoformo (1,4 g) mientras se agitaba la mezcla a 0°C y se agitó la mezcla tal cual durante 4 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo esto con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→75:25) para obtener el compuesto del título (600 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo 96: 4-Bifenilcarboxilato de (3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-3-hidroxi-5-(3-piridinil)-1-penten-1-il]-3-[4-oxo-4-(2-propaniloxi)butil]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-7-ilo

40 A una disolución en THF (10 ml) del compuesto (590 mg) producido en el ejemplo 95 y el compuesto (258 mg) producido en el ejemplo 94 se le añadieron cloruro de cromo (470 mg) y cloruro de níquel (2,5 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo esto con acetato de etilo. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio tanto a la fase acuosa como a la fase orgánica, respectivamente, se agitaron ambas y se combinaron, se filtraron con Celite (nombre comercial) y se separaron de nuevo en la fase acuosa y la fase orgánica, y se secó la fase orgánica resultante con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:70→0:100) para obtener el compuesto del título (210 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,38 (acetato de etilo).

50 Ejemplo 97: 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-5-(3-piridinil)-1-penten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

A una disolución en 2-propanol (0,4 ml) del compuesto (210 mg) producido en el ejemplo 96 se le añadió

isopropóxido de litio (disolución 2,0 M en THF, 0,33 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se vertió una disolución mixta de agua-acetato de etilo que se había enfriado de manera similar hasta 0°C, y se lavó la fase orgánica con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0→90:10) para obtener el compuesto del título (108 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,53 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,93-1,29, 1,39-1,93, 2,04-2,14, 2,22-2,27, 2,42-2,52, 2,63-2,82, 2,88-2,96, 3,65-3,75, 3,92-4,14, 4,94-5,06, 5,42-5,67, 7,20-7,24, 7,52-7,54, 8,44-8,46.

10 Ejemplo 98: Ácido 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-[(1E)-3-hidroxi-5-(3-piridinil)-1-penten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoico

Usando el compuesto producido en el ejemplo 97, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,64 (diclorometano:metanol = 4:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0,97-2,04, 2,24-2,29, 2,37-2,47, 2,70-2,77, 2,94-3,02, 3,58-3,68, 3,96-4,05, 5,54-5,60, 7,33-7,38, 7,71-7,74, 8,33-8,40.

Ejemplo 99: 5-[(3-fenoxipropil)tio]-1-fenil-1H-tetrazol

20 Se disolvió bromuro de 3-fenoxipropilo (1,53 g) en acetona (9 ml), se añadieron 1-fenil-5-mercapto-1H-tetrazol (1,27 g) y carbonato de potasio (985 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. A la disolución de reacción se le añadió agua, y se lavó con agua y solución salina saturada el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,23 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,62 (hexano:acetato de etilo = 67:33).

25 Ejemplo 100: 5-[(3-fenoxipropil)sulfonil]-1-fenil-1H-tetrazol

30 Se disolvió el compuesto (2,23 g) producido en el ejemplo 99 en diclorometano (10 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (4,5 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió una disolución acuosa de sulfito de sodio al 5% y se lavó el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina saturada. Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15→65:35) para obtener el compuesto del título (1,78 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,59 (hexano:acetato de etilo = 67:33).

35 Ejemplo 101: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E)-4-fenoxi-1-buten-1-il]-7-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

40 Bajo atmósfera de argón, se disolvió el compuesto (165 mg) producido en el ejemplo 100 en DME (2 ml), se enfrió la disolución hasta -78°C y se añadió una disolución de hexametildisilazano de potasio 0,5 M/tolueno (0,90 ml). Tras agitar la mezcla a -78°C durante 20 minutos, se añadió gota a gota una disolución en DME (1,5 ml) del compuesto producido en el ejemplo 13 y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Tras elevar la temperatura de la disolución de reacción hasta 0°C, se añadió agua y se lavó con agua y solución salina saturada el extracto obtenido mediante extracción con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10→65:35) para obtener el compuesto del título (177 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 67:33).

Ejemplo 102: 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-Hidroxi-6-[(1E)-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il]butanoato de 2-propanilo

Usando el compuesto producido en el ejemplo 101, se sometió esto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 16 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

50 CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 33:67);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,25, 6,97-6,88, 5,62, 5,37, 5,01, 4,08-3,93, 3,68, 2,92, 2,57-2,43, 2,25, 2,06, 1,91, 1,82-1,40, 1,24, 1,18-0,93.

Ejemplo 103: Ácido 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E)-4-fenoxi-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoico

- 5 Usando el compuesto producido en el ejemplo 102, se sometió este compuesto a las mismas operaciones objetivo que las del ejemplo 17 (1) para obtener el compuesto del título que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,69 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

- 10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,98, 7,27, 6,93-6,88, 5,51-5,32, 4,61, 3,99-3,93, 3,90-3,81, 3,47, 2,84, 2,42, 2,26, 2,15, 1,87-1,74, 1,65-1,20, 1,10-0,86.

Ejemplo 104: Nitrato de 4-(nitrooxi)butilamina

- 15 Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (1,5 ml) a ácido acético (25 ml) que se había enfriado hasta una temperatura interna de -8°C mientras que se mantenía la temperatura interna de 0°C o inferior. Tras agitar la disolución mixta durante 10 minutos, se añadió gota a gota 4-amino-1-butanol (3,1 ml) mientras se mantenía la temperatura interna de 0°C o inferior. Tras agitar la mezcla durante 10 minutos, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente con un baño de agua. Tras agitar la mezcla durante 10 minutos, se añadió dietil éter (100 ml) y se concentró esto a presión reducida. Al material concentrado resultante se le añadió dietil éter (100 ml), se agitó la mezcla y se retiró el sobrenadante. Se concentró el residuo resultante a presión reducida para obtener el compuesto del título (6,31 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,44-1,82, 2,68-2,93, 4,53, 7,20-8,15.

Ejemplo 105: Nitrato de 4-[(4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoil)amino]butilo

- 25 A una disolución en DMF (1 ml) del compuesto (68 mg) producido en el ejemplo 104 se le añadieron secuencialmente el compuesto producido en el ejemplo 17 (25)(50 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (87 mg) y trietilamina (95 µl) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla durante la noche, se diluyó la disolución con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 N dos veces, con agua una vez y con solución salina saturada una vez. Se secó esto con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto purificado bruto resultante con un aparato en columna (Hi-Flash M, acetato de etilo→acetato de etilo:metanol = 7:3). La purificación adicional con CCF preparativa (tolueno:acetona = 1:1) y CCF preparativa (acetato de etilo:metanol = 5:1) proporcionó el compuesto del título (7,5 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

CCF: Rf 0,72 (acetato de etilo:metanol = 7:1);

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,83-1,54, 1,54-1,97, 1,97-2,43, 2,49, 2,71-3,01, 3,30, 3,74, 3,89-4,10, 4,48, 4,52-4,60, 5,42-5,55, 5,58-5,75, 6,62, 6,72, 7,03.

- 35 [Procedimiento para producir un cristal del compuesto de la presente invención]

En la presente invención, cada forma de cristal de los compuestos de los ejemplos puede producirse mediante los métodos descritos en los ejemplos, o métodos según los mismos.

Se obtuvieron datos de propiedades físicas de cada cristal descrito en los ejemplos en las siguientes condiciones de medición.

- 40 [1] Espectros de difracción de rayos X de polvo

<Condición de medición>

Aparato: BRUKER D8 DISCOVER con GADDS fabricado por BRUKER axs

Diana: Cu,

Filtro: Ninguno

- 45 Voltaje: 40 kV,

Corriente: 40 mA,

Exposición a la luz: 3 min.

[2] Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

<Condición de medición>

Aparato: DSC 822e fabricado por METTLER TOLEDO,

Cantidad de muestra: de 1 a 2 mg,

5 Celda de muestra: Cubeta de aluminio de 40  $\mu$ l,

Velocidad de flujo de gas de nitrógeno: 40 ml/min,

Velocidad de elevación de la temperatura: 0,5, 1, 3, 5 y 10°C/min (de 25 a 300°C).

Ejemplo A: Cristal de 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo (cristal de tipo A)

10 Al compuesto (1,25 g) producido en el ejemplo 16 (3) se le añadieron 18,75 ml (15 v/w) de un disolvente mixto de 2-propanol-heptano (1:7), y se calentó con un baño de aceite a 70°C para disolver el compuesto. Se redujo la temperatura hasta 38°C, y se agitó la disolución durante aproximadamente 6,5 horas. Tras regresar la temperatura hasta temperatura ambiente, se agitó la disolución durante 13,5 horas, y se permitió que reposara a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se filtró el cristal resultante, se lavó usando 2-propanol-heptano (1:7) y se secó a presión reducida a 50°C para obtener el cristal de tipo A del título (1,12 g). Se muestra en la figura 3 el espectro de difracción de rayos x de polvo del cristal de tipo A, y se muestra en la figura 4 un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC), respectivamente. Además, se muestran en la siguiente tabla el ángulo de difracción  $2\theta$  y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X de polvo.

15

[Tabla 1]

Ángulo de difracción $2\theta$ (grado)	Intensidad relativa (%)
7,306	12,8
10,794	72
13,892	21,3
14,325	26
15,431	11,8
15,927	21,4
16,435	20,3
16,743	15,7
17,327	21,7
18,09	42,9
19,59	17,3
20,204	12,6
21,854	93
22,604	100
23,886	42,8
24,341	36,5

20 El presente cristal mostró un pico endotérmico correspondiente a la fusión a aproximadamente 96°C.

Ejemplo B: Cristal de 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo (cristal de tipo B)

La solidificación mediante concentración proporcionó el compuesto (23,6 mg) producido en el ejemplo 16 (3). Se observó que, en el cristal resultante, el cristal de tipo A producido en el ejemplo A y su cristal diferente (cristal de tipo B) están presentes en mezcla de los mismos. Se analizó el cristal resultante, se muestra en la figura 5 su espectro de difracción de rayos X de polvo, y se muestra en la figura 6 un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC), respectivamente. Además, se muestran en la siguiente tabla el ángulo de difracción  $2\theta$  y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X de polvo.

25

Espectro de difracción de rayos X de polvo:

30 [Tabla 2]

Ángulo de difracción $2\theta$ (grado)	Intensidad relativa (%)
5,453	32,7

6,427	25,9
9,896	36,8
10,69	18,1
11,472	17,9
14,645	66
15,81	46,8
16,337	19,8
17,277	27
17,975	24,6
18,45	26,4
19,009	41,1
19,493	48,1
19,906	70,8
21,046	100
21,734	38,9
22,521	42,7
23,765	18,8
24,231	19,1

El presente cristal mostró un pico endotérmico correspondiente a la fusión a aproximadamente 93°C.

Ejemplo C: Cristal de 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-7-hidroxi-6-((1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo

- 5 Se secó el compuesto (20,6 mg) producido en el ejemplo 16 (1) a presión reducida a 50°C durante aproximadamente 1 día para obtener el cristal del título que tenía los siguientes datos fisicoquímicos. Se muestra en la figura 7 el espectro de difracción de rayos X de polvo del presente cristal. Además se muestran en la siguiente tabla, el ángulo de difracción  $2\theta$  y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X de polvo.

Espectro de difracción de rayos X de polvo:

[Tabla 3]

Ángulo de difracción $2\theta$ (grado)	Intensidad relativa (%)
5,397	21
6,689	27,3
7,348	13,5
10,772	26,2
13,237	13
14,11	61,1
15,624	38,6
17,002	15
17,541	19,3
18,492	20,8
19,292	100
20,009	36,8
21,285	33,2
21,598	35,5
22,009	33,7
23,222	22,4

- 10 Ejemplo D: Cristal de 4-((3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-((1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-7-hidroxi-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il)butanoato de 2-propanilo (cristal de tipo A)

- 15 Se colocó el compuesto (1,13 g) producido en el ejemplo 16 (25) en un matraz en forma de berenjena, y se añadieron 22,6 ml (15 v/p) de un disolvente mixto de acetato de isopropilo-heptano (1:4). Se calentaron los materiales con un baño de aceite a 60°C para disolver el compuesto. Se permitió que la disolución se enfriase hasta 45°C y se agitó durante 2 horas. Se permitió adicionalmente que la disolución se enfriase hasta temperatura ambiente, y se agitó durante la noche, y se filtró el cristal resultante, y se secó a presión reducida a 50°C para obtener el cristal de tipo A del título. Se muestra en la figura 8 el espectro de difracción de rayos X de polvo del cristal de tipo A, y se muestra en la figura 9 el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC), respectivamente. Además, se muestran en la siguiente tabla el ángulo de difracción  $2\theta$  y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X de polvo.
- 20

Espectro de difracción de rayos X de polvo:

[Tabla 4]

Ángulo de difracción 2θ (grado)	Intensidad relativa (%)
5,597	49,7
8,421	16,6
8,901	23
11,017	23,4
11,74	12,1
12,127	34,8
12,654	13,1
13,672	16,9
14,22	91,1
14,683	16
15,247	100
16,431	38
16,828	35,1
17,805	20,4
18,767	29,7
19,074	26,5
20,144	35,4
21,344	18,6
21,925	28
23,131	18,8
24,538	23,3

El presente cristal mostró un pico endotérmico correspondiente a la fusión a aproximadamente 80°C.

5 Ejemplo E: Cristal de 4-{{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo (cristal de tipo B)

10 Al compuesto (20 mg) producido en el ejemplo 16 (25) se le añadieron 0,20 ml (10 v/p) de un disolvente mixto de acetato de isopropilo-heptano (1:4). Se calentaron los materiales con un baño de aceite a 80°C para disolver el compuesto. Tras permitir enfriar desde 80°C hasta 25°C a una velocidad de 3°C/min, se filtró el cristal resultante y se secó a presión reducida. Se observó que el cristal de tipo A producido en el ejemplo D y su cristal diferente (cristal de tipo B) están presentes en mezcla de los mismos. Se analizó el cristal resultante, se muestra en la figura 10 su espectro de difracción de rayos X de polvo, y se muestra en la figura 11 el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC), respectivamente. Además, se muestran en la siguiente tabla el ángulo de difracción 2θ y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X de polvo.

Espectro de difracción de rayos X de polvo:

15 [Tabla 5]

Ángulo de difracción 2θ (grado)	Intensidad relativa (%)
5,531	22,5
6,442	30,1
8,927	17,1
9,554	16
10,049	17,7
11,708	21,5
12,124	17,8
12,682	29,6
13,822	21,7
14,496	38,8
15,166	30,8
15,651	78,8
16,015	46,1
16,858	26,8
17,638	52,8
17,979	55,5
19,006	60,1

19,786	100
21,034	77,6
21,748	41,5
22,482	42,9
23,744	25
24,571	47,7

El presente cristal mostró un pico endotérmico correspondiente a la fusión a aproximadamente 64°C.

Ejemplo F: Cristal de 4-{{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocotahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}butanoato de 2-propanilo (cristal de tipo C)

5 Al compuesto (20 mg) producido en el ejemplo 16 (25) se le añadieron 0,20 ml (10 v/p) de un disolvente mixto de acetato de isopropilo-heptano (1:4). Se calentaron los materiales con un baño de aceite a 80°C para disolver el compuesto. Tras permitir enfriar desde 70°C hasta 25°C a una velocidad de 3°C/min., se filtró el cristal resultante y se secó a presión reducida. Como resultado, se observó que el cristal de tipo A producido en el ejemplo D y su cristal diferente (cristal de tipo C) están presentes en mezcla de los mismos. Se analizó el cristal resultante, se muestra en la figura 12 su espectro de difracción de rayos X de polvo, y se muestra en la figura 13 el diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC), respectivamente. Además, se muestran en la siguiente tabla el ángulo de difracción 2θ y la intensidad relativa en el espectro de difracción de rayos X de polvo.

Espectro de difracción de rayos X de polvo:

[Tabla 6]

Ángulo de difracción 2θ (grado)	Intensidad relativa (%)
5,588	43,7
7,811	22,1
8,415	13,5
9,038	15,8
9,666	15,4
10,99	20,3
11,76	14,3
12,065	20,1
12,597	24,3
13,206	20,3
13,656	17,6
14,179	60,8
14,482	77,6
14,669	81,6
15,234	89,2
16,531	100
17,068	41,7
17,76	21,5
18,041	32
18,735	37,3
19,001	29,3
19,413	22,1
20,015	35,5
21,19	22,1
21,685	32,9
22,332	23,9
23,124	27,7
23,708	18,8
24,245	25,9

El presente cristal mostró un pico endotérmico correspondiente a la fusión a aproximadamente 60°C.

15 [Ejemplo experimental farmacológico]

(1) Prueba *in vitro*

(1-1) Medición de la actividad agonista sobre diversos receptores de prostanoides de ratón

Usando células CHO (FP-CHO, EP1-CHO e IP-CHO, respectivamente) en las que se expresaban de manera

forzada diversos receptores de prostanoïdes de rat3n, respectivamente, se estudi3 la actividad agonista de compuestos de prueba sobre diversos receptores de prostanoïdes empleando una concentraci3n de calcio intracelular con respecto a FP y EP1, y una cantidad de producci3n de AMP c3clico intracelular (a continuaci3n en el presente documento, abreviado AMPc) con respecto a IP, como 3ndice.

#### 5 <Tratamiento con compuesto>

Se disolvieron el compuesto de prueba y una sustancia control (PGE2 e iroprost) con dimetilsulf3xido (DMSO) para preparar una disoluci3n de 10 mmol/l. Con respecto a la disoluci3n de 10 mmol/l preparada, tras su uso, se descongel3 la disoluci3n de 10 mmol/l, se diluy3 por etapas usando DMSO y se diluy3 con una disoluci3n tamp3n para la medici3n o una disoluci3n tamp3n para la medici3n 2, lo que se sometió a un experimento.

#### 10 <Cultivo celular>

Se cultivaron en reposo c3lulas que expresaban de manera forzada diversos receptores de prostanoïdes de rat3n a 37°C en presencia del 5% de CO<sub>2</sub> usando un medio  $\alpha$ -MEM (Sigma) (para cultivar FP-CHO y EP1-CHO) que contenía FBS dializado (Invitrogen) al 9,8% en volumen inactivado (56°C, 30 minutos) y penicilina-estreptomocina-glutamina (GIBCO-BRL), o  $\alpha$ -MEM (Sigma) que contenía 3cido nucleico (para cultivar IP-CHO) que contenía FBS dializado (Invitrogen) al 9,8% en volumen inactivado y penicilina-estreptomocina-glutamina (Invitrogen). Se realiz3 el subcultivo mediante el siguiente m3todo.

Se retir3 el medio y se lav3 con soluci3n salina fisiol3gica tamponada con fosfato que no contenía Ca<sup>2+</sup> ni Mg<sup>2+</sup> dos veces. Se añađió una cantidad adecuada de tripsina-EDTA (Invitrogen), se incub3 esto a 37°C durante aproximadamente 3 minutos, se desprendieron las c3lulas y se añađió un medio que tenía un volumen que era 10 veces el volumen de tripsina-EDTA para detener la reacci3n enzim3tica. Tras recuperarse las c3lulas (120 g) en un tubo de centrífuga, y centrífugarse a temperatura ambiente durante 3 minutos, se retir3 el sobrenadante. Se suspendieron las c3lulas en una cantidad adecuada de un medio, y se sembraron en un frasco de cultivo.

#### (1-2) Medici3n de la actividad agonista de FP y EP1 (medici3n de la concentraci3n de calcio intracelular)

Con respecto a FP-CHO y EP1-CHO, mediante el mismo m3todo que el del subcultivo, se desprendieron las c3lulas y se suspendieron y, dos días antes de la medici3n, se sembr3 la suspensi3n sobre una placa UV de 96 pocillos de modo que el n3mero de c3lulas por pocillo fuese de  $1,0 \times 10^4$ , y se cultiv3 en reposo a 37°C en presencia del 5% de CO<sub>2</sub>. El día de la medici3n, tras retirarse el medio de cada pocillo de la placa UV de 96 pocillos, se lav3 cada pocillo con soluci3n salina fisiol3gica tamponada con fosfato que no contenía Ca<sup>2+</sup> ni Mg<sup>2+</sup> una vez. A cada pocillo se le añađieron 100  $\mu$ l de un medio que contenía fura 2-AM 5  $\mu$ mol/l (DOJINDO), Probenecid 2,5 mmol/l (Sigma), indometacina 20  $\mu$ mol/l (Sigma) y HEPES 10 mmol/l (Invitrogen), y se incub3 esto durante aproximadamente 60 minutos en un incubador de CO<sub>2</sub>. Tras la finalizaci3n de la incubaci3n, se retir3 el medio y se lav3 esto con una disoluci3n tamp3n para la medici3n (soluci3n salina equilibrada de Hank (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd., se disolvieron 9,8 g del presente producto en 1 l de agua destilada) que contenía alb3mina s3rica bovina al 0,1 o al 1% p/v, indometacina 2  $\mu$ mol/l, Probenecid 2,5 mmol/l y HEPES-NaOH 10 mmol/l (pH 7,4) dos veces. A cada pocillo se le añađieron 120  $\mu$ l de una disoluci3n tamp3n para la medici3n, y se permiti3 que esto reposara en un incubador de CO<sub>2</sub> durante 30 minutos, y se estabiliz3, lo que se sometió a un experimento.

Se fij3 la placa UV de 96 pocillos en un fot3metro espectral de fluorescencia (FDSS-3000, Hamamatsu Photonics K.K.), y se midi3 la concentraci3n de calcio intracelular. Se añađió una disoluci3n tamponada para la medici3n (30  $\mu$ l) que contenía un agonista a una variedad de concentraciones para realizar una reacci3n. Se realiz3 la medici3n de la concentraci3n de calcio intracelular irradiando las c3lulas con luz excitada de 340 nm y 380 nm alternativamente, midiendo la intensidad de fluorescencia a 500 nm y obteniendo la raz3n de intensidad de fluorescencia de la excitaci3n a las 2 longitudes de onda.

#### (1-3) Medici3n de la actividad agonista de IP (medici3n de la concentraci3n de AMPc)

El día de la medici3n, se retir3 el medio, y se lav3 IP-CHO con soluci3n salina fisiol3gica tamponada con fosfato que contenía EDTA y que no contenía Ca<sup>2+</sup> ni Mg<sup>2+</sup> una vez. Se añađió una cantidad adecuada de soluci3n salina fisiol3gica tamponada con fosfato que contenía EDTA 2 mmol/l y que no contenía Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, se incub3 esto a 37°C durante aproximadamente 10 minutos, se desprendieron las c3lulas, se recuperaron las c3lulas (500 g) en un tubo de centrífuga y se centrífugaron a temperatura ambiente durante 3 minutos, y se retir3 el sobrenadante. Se suspendieron las c3lulas en una cantidad adecuada de una disoluci3n tamp3n para la medici3n 1 (medio MEM (Invitrogen) que contenía alb3mina s3rica bovina al 0,1% p/v (Sigma) y diclofenaco 2  $\mu$ mol/l (Sigma)), y se centrífugaron a temperatura ambiente durante 3 minutos a 500 g, y se retir3 el sobrenadante. Se suspendieron las c3lulas en una disoluci3n tamp3n para la medici3n 2 (medio MEM (Invitrogen) que contenía alb3mina s3rica bovina al 0,1% p/v (Sigma), diclofenaco 2  $\mu$ mol/l (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mmol/l), y se dispensaron cada 25  $\mu$ l de la suspensi3n en la mitad del 3rea de una placa de 96 pocillos de modo que el n3mero de c3lulas por pocillo era de  $5,0 \times 10^4$ . Se añađió una disoluci3n tamp3n para la medici3n 2 (25  $\mu$ l) que contenía un agonista a una variedad de concentraciones para realizar una reacci3n a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se realiz3 la medici3n de la concentraci3n de AMPc usando el kit HTRF HiRange de AMPc (CIS bio International). Seg3n el protocolo de dos

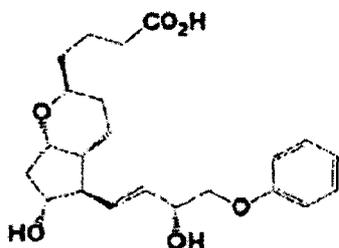
etapas del manual del kit, se añadieron cada 25 µl de AMPc-D2 y criptasa diluidos con un tampón de lisis, y se incubó esto a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la incubación durante 1 hora, se midió la fluorescencia de resolución temporal a 620 nm y 660 nm cuando se excitaba a 340 nm usando un dispositivo Analyst GF (Molecular Device), y se obtuvo una razón (razón de TRF), de ese modo, se calculó la concentración de AMPc a partir de una línea de calibración.

<Resultado>

Usando los valores medidos obtenidos a partir del método anterior, se calculó el valor de CE<sub>50</sub> como un índice de actividad agonista del compuesto de la presente invención sobre receptores FP de ratón, EP1 de ratón e IP de ratón.

Por ejemplo, se muestran en la tabla 7 los resultados del compuesto descrito en el ejemplo 17 (23), el compuesto descrito en el ejemplo 17 (3), el compuesto descrito en el ejemplo 17 (4), el compuesto descrito en el ejemplo 17 (25), el compuesto descrito en el ejemplo 29 (12), el compuesto descrito en el ejemplo 32 y, como compuesto comparativo, el compuesto del ejemplo 12 descrito en la referencia de patente 2 mostrado mediante la siguiente fórmula estructural (a continuación en el presente documento, abreviado ejemplo comparativo A en algunos casos).

[Fórmula química 62]



[Tabla 7]

	Actividad agonista sobre diversos receptores de prostanooides: valor de CE <sub>50</sub> (nmol/l)		
	FP	EPI	IP
Ejemplo 17 (23)	8,3	100	>10000
Ejemplo 17 (3)	3,0	3200	>10000
Ejemplo 17 (4)	8,8	>10000	>10000
Ejemplo 17 (25)	2,4	857	>10000
Ejemplo 29 (12)	7,1	>10000	>10000
Ejemplo 32	1,6	>10000	>10000
Compuesto comparativo A	1,1	3	710

A partir de los resultados anteriores, se observó que el compuesto comparativo A tiene actividad agonista no sólo sobre un receptor FP, sino también sobre un receptor EP1 y un receptor IP, mientras que todos los compuestos de la presente invención tienen actividad agonista baja sobre un receptor EP1 y un receptor IP, y tienen actividad agonista selectiva sobre un receptor FP.

## (2) Prueba *in vivo*

Tal como entiende fácilmente un experto en la técnica, en una prueba *in vivo*, puesto que con respecto a todos los compuestos de prueba, el ácido carboxílico que es un cuerpo activo tiene mala permeabilidad corneal, se evaluó la acción farmacológica mediante administración por instilación ocular de un compuesto que se había convertido en un éster tal como un éster etílico, un éster isopropílico, etc. Además, en un grupo de los compuestos de la presente invención, mediante administración por instilación ocular del cuerpo de éster en un animal experimental (conejo, perro, etc.) mediante lo cual se confirmó a continuación la acción farmacológica y, después de eso, midiendo la concentración de fármaco de ácido carboxílico en el humor acuoso, se confirmó que el éster se convierte rápidamente en el ácido carboxílico correspondiente.

### (2-1) Acción de disminución de la presión intraocular

A un ojo de un perro macho (TOYO Beagle) que se había aclimatado suficientemente de antemano se le instilaron por vía ocular 30 µl de cada compuesto de prueba (compuesto del ejemplo 16 (35) y compuesto del ejemplo 16 (3) y compuesto del ejemplo 16 (25)) que se había ajustado con una base (que contenía tampón citrato pH 6,5, polisorbato 80 al 0,5%, propilenglicol al 1%, cloruro de benzalconio al 0,01%) hasta el 0,01% (p/v) o el 0,001% (p/v), respectivamente. El otro ojo no se trató. Como compuesto control positivo, se usó latanoprost que es el compuesto conocido.

Después de eso, se sometió un anestésico de superficie ocular (colirio de Benoxil al 0,4%, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) a instilación ocular para anestesiar localmente los ojos, y se midió la presión intraocular de cada compuesto de prueba antes de la instilación ocular y después de 2, 4, 6, 8 y 24 horas desde la instilación ocular. Se midió la presión intraocular usando un tonómetro plano de aplanamiento neumático (modelo 30 Classic, REICHERT). Se calculó la tasa de disminución de la presión intraocular (%) mediante la siguiente ecuación.

[Fórmula matemática 1]

Tasa de disminución de la presión intraocular (%) = (valor de presión intraocular antes de la instilación ocular - valor de presión intraocular en cada punto)/(valor de presión intraocular antes de la instilación ocular) x 100.

Entre los valores medidos en cada punto, se muestra en la tabla 8 el resultado que muestra la acción máxima. La presión intraocular de perros a los que se les administró mediante instilación ocular cada uno del compuesto del ejemplo 16 (35), el compuesto del ejemplo 16 (3) y el compuesto del ejemplo 16 (25) presentaba la acción de disminución de la presión intraocular más fuerte en comparación con latanoprost que es un compuesto de control positivo.

[Tabla 8]

Compuesto	Dosis de administración (µg/ml)	Número de ejemplos	Máximo de la tasa de disminución de la presión intraocular (%)
Ejemplo 16 (35)	10	5	31
Ejemplo 16 (3)	10	5	35,7
Ejemplo 16 (25)	10	5	40,6
Latanoprost	50	10	25,4

(2-2) Evaluación de la propiedad de estimulación ocular y concentración de proteínas en el humor acuoso

A un ojo de un conejo macho (NewZealandWhite, de 2,0 a 3,0 kg) se le instilaron por vía ocular 30 µl del compuesto del ejemplo 16 (35), el compuesto del ejemplo 16 (3) y el compuesto del ejemplo 16 (25) que se había ajustado al 0,1% (p/v) con una base (que contenía también citrato pH 6,5, polisorbato 80 al 0,5%, propilenglicol al 1%, cloruro de benzalconio al 0,01%), respectivamente. Después de eso, se recogió el humor acuoso en la cámara anterior después de 0, 1, 2, 4, 6 y 8 horas desde la instilación ocular, y se midió la concentración de proteína en el humor. Como compuesto comparativo, se usó el éster metílico mencionado anteriormente del compuesto del ejemplo 12 descrito en la referencia de patente 2 (es decir, el compuesto del ejemplo 10 descrito en la referencia de patente 2) (a continuación en el presente documento, abreviado compuesto comparativo B en algunos casos).

Se realizó la observación del estado ocular general después de 0, 1, 2, 4, 6 y 8 horas desde la instilación ocular, y se realizó la observación visual de la córnea, el iris y la conjuntiva según los criterios de determinación del método de Draize. Se evaluaron un total de puntos de los puntos de evaluación resultantes de cada artículo (=A<sub>1</sub>x B<sub>1</sub>x5+A<sub>2</sub>x5+(A<sub>3</sub>+B<sub>3</sub>+C<sub>3</sub>)x2) como puntuación de Draize. Se produjeron los criterios de clasificación de la puntuación de Draize en referencia a "Regarding Reference Material concerning Basic Idea of Biological Safety Test, Administrative Notice Medical Device Examination n.º 36 con fecha del 19 de marzo de 2003, Pharmaceutical and Medical Devices Agency". Los criterios de clasificación fueron los siguientes: Una puntuación de Draize de 0 o más y 5 o menos era una sustancia no estimulante, 5 o más y 15 o menos era una sustancia ligeramente estimulante, 15 o más y 30 o menos era una sustancia estimulante, 30 o más y 60 o menos era una sustancia estimulante intermedia, 60 o más y 80 o menos era una sustancia estimulante de intermedia a fuerte, y 80 o más y 110 o menos era una sustancia fuertemente estimulante.

Con respecto a cualquier compuesto de prueba, se administró una dosis hasta un límite de disolución (de 150 a 1000 µg/ml) y se evaluó la acción de cada cuerpo activo.

Se muestran los resultados en las figura 1 y figura 2 siguientes. Se clasificó el compuesto comparativo B como una sustancia ligeramente estimulante a partir de un máximo de la puntuación de Draize, basándose en su actividad agonista sobre un receptor IP y, además, puesto que también eleva la concentración de proteínas en el humor acuoso, se observó que induce un efecto secundario sobre los ojos. Por el contrario, se observó que todos los compuestos del ejemplo 16 (35), el ejemplo 16 (3) y el ejemplo 16 (25) con son compuestos de la presente invención eran una sustancia no estimulante mediante la puntuación de Draize, y no tenían ninguna acción de elevación de la concentración de proteínas en el humor acuoso.

A partir de lo anterior, puesto que el compuesto de la presente invención tiene baja actividad agonista sobre un receptor EP1 y un receptor IP, y tiene actividad agonista selectiva sobre un receptor FP, se sugirió que no sólo tiene una fuerte acción de disminución de la presión intraocular, sino que también pueden evitarse efectos secundarios sobre los ojos tales como acción de picazón ocular basándose en la actividad agonista del receptor EP1, y propiedad de estimulación ocular tal como hiperemia, etc. y elevación de las proteínas del humor acuoso, etc. basándose en la actividad agonista del receptor IP.

## (2-3) Acción de disminución de la presión intraocular en mono consciente

Al ojo izquierdo de un mono macho (mono comedor de cangrejos) consciente se le administraron mediante instilación ocular 30 µl de una disolución obtenida ajustando una sustancia de prueba usando la misma base que se describió anteriormente y, al ojo derecho, se le administraron mediante instilación ocular 30 µl de una disolución de sólo una base como control, respectivamente. Se midió la presión intraocular tras la administración con el tiempo desde el inicio de la administración hasta después de 24 horas. Tras la medición de la presión intraocular, se fijó al mono comedor de cangrejos sobre una silla para monos, y se anestesió el mono administrando por instilación ocular un anestésico de superficie ocular (colirio de Benoxil al 0,4% Santen Pharmaceutical Co., Ltd.). Tras el montaje de un blefarostato (Handaya Co., Ltd.), se midió la presión intraocular de ambos ojos (de 5 a 8 ejemplos por grupo) usando un tonómetro plano de aplanamiento neumático (modelo 30 Classic, REICHERT). Se calculó la diferencia en el valor de presión intraocular entre los ojos control y los ojos a los que se les había administrado una sustancia de prueba como la tasa de disminución de la presión intraocular usando la siguiente ecuación, y se evaluó la sostenibilidad de la acción de disminución de la presión intraocular usando la tasa de disminución de la presión intraocular máxima y la tasa de disminución de la presión intraocular tras 24 horas. Como sustancia de prueba, se usaron el compuesto comparativo B y los compuestos del ejemplo 16 (3), el ejemplo 16 (25) y el ejemplo 16 (35), y la dosis de administración fuera de 10 µg/ml en todos los casos.

[Fórmula matemática 2]

Tasa de disminución de la presión intraocular (%) = (valor de presión intraocular de los ojos control - valor de presión intraocular de los ojos a los que se les administró sustancia de prueba)/(valor de presión intraocular de los ojos control) x 100.

Se muestran los resultados en la siguiente tabla 9. Se observó que, en el compuesto comparativo B, la tasa de disminución de la presión intraocular máxima era insuficiente y, adicionalmente, se redujo la tasa de disminución hasta menos del 10% tras 24 horas, y la acción de disminución de la presión intraocular no puede mantenerse suficientemente. Por el contrario, se observó que todos los compuestos de la presente invención son compuestos que tienen una tasa de disminución de la presión intraocular máxima alta, y pueden mantener una tasa de disminución de la presión intraocular de aproximadamente el 15% o más incluso tras 24 horas, y tienen una acción de disminución de la presión intraocular fuerte y sostenida.

[Tabla 9]

Compuesto	Número de ejemplos	Tasa de disminución de la presión intraocular máxima (%)	Tasa de disminución de la presión intraocular tras 24 horas (%)
Compuesto comparativo B	5	13,2 ± 3,2	7,0 ± 0,9
Ejemplo 16 (35)	5	19,2 ± 2,6	14,9 ± 4,7
Ejemplo 16 (3)	8	28,8 ± 2,2	15,1 ± 2,0
Ejemplo 16 (25)	8	26,5 ± 1,7	17,5 ± 2,1

[Ejemplos de preparación]

Se mostrarán a continuación ejemplos de preparación representativos usados en la presente invención.

Ejemplo de preparación 1: Gotas oculares

Se preparó colirio según la siguiente formulación usando el método de uso general.

Tras añadirse glicerina (2,5 g) y polisorbato 80 (500 mg) a agua purificada estéril, se añadió el compuesto (1 mg) del ejemplo 16 (35) para disolver, se añadió agua purificada estéril hasta una cantidad total de 100 ml, y se esterilizó por filtración esto con un filtro de membrana, y se llenó un envase predeterminado para obtener colirio de la siguiente formulación.

Según la misma manera que se describió anteriormente, pueden prepararse colirio, etc. que contiene 0,1 mg y 0,5 mg del compuesto del ejemplo 16 (35) en 100 ml. Alternativamente, puede usarse otro compuesto de la presente invención en lugar del compuesto del ejemplo 16 (35).

Ejemplo de preparación 2: Pomada ocular

Se preparó una pomada ocular de la siguiente formulación usando el método de uso general.

Se esterilizaron con calor parafina líquida y vaselina blanca de antemano. Tras amasarse suficientemente el compuesto (1 mg) del ejemplo 16 (35) con la parafina líquida (10 g), se añadió vaselina blanca hasta una cantidad total de 100 g, y se amasaron suficientemente los materiales para obtener una pomada ocular de la siguiente formulación.

**Aplicabilidad industrial**

Puesto que el compuesto de la presente invención tiene una fuerte acción de disminución de la presión intraocular sostenida y, además, no tiene efectos secundarios de los ojos tales como propiedad de estimulación ocular (hiperemia, enturbiamiento corneal, etc.), elevación de proteínas del humor acuoso, etc., es útil como agente excelente para prevenir y/o tratar el glaucoma, etc.

5

**REIVINDICACIONES**

1. 4-{{(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-Difluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-7-hidroxiocetahidro-2H-ciclopenta[b]oxepin-3-il}}butanoato de 2-propanilo o un solvato del mismo.
2. Composición farmacéutica que contiene el compuesto según la reivindicación 1 o un solvato del mismo.
- 5 3. Compuesto según la reivindicación 1 o solvato del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad ocular.
4. Compuesto o solvato del mismo para su uso según la reivindicación 3, en el que la enfermedad ocular es glaucoma, hipertensión ocular, edema macular, degeneración macular, elevación de la fuerza de tracción de la retina y el nervio óptico, miopía, hipermetropía, astigmatismo, ojo seco, desprendimiento de retina, cataratas, elevación de la presión intraocular debido a traumatismo o inflamación, elevación de la presión intraocular debido a un fármaco o elevación de la presión intraocular tras una operación.
- 10

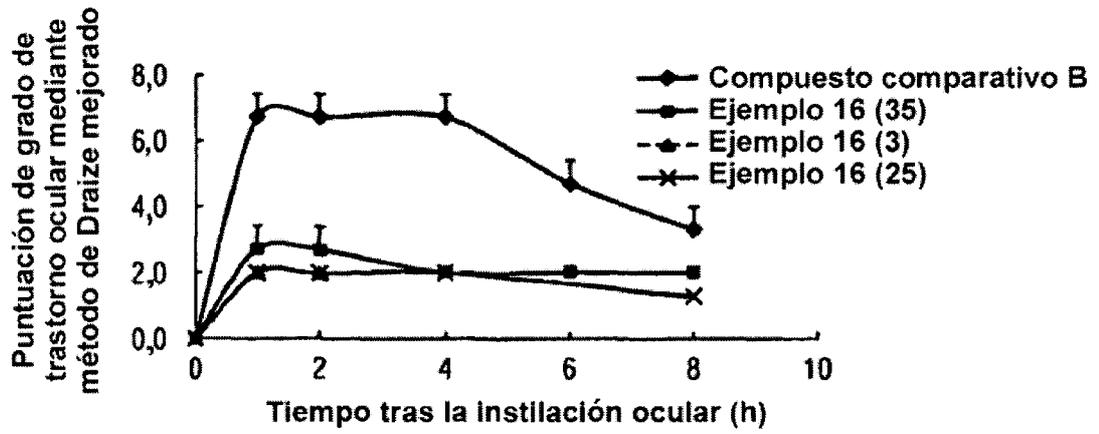


FIG. 1

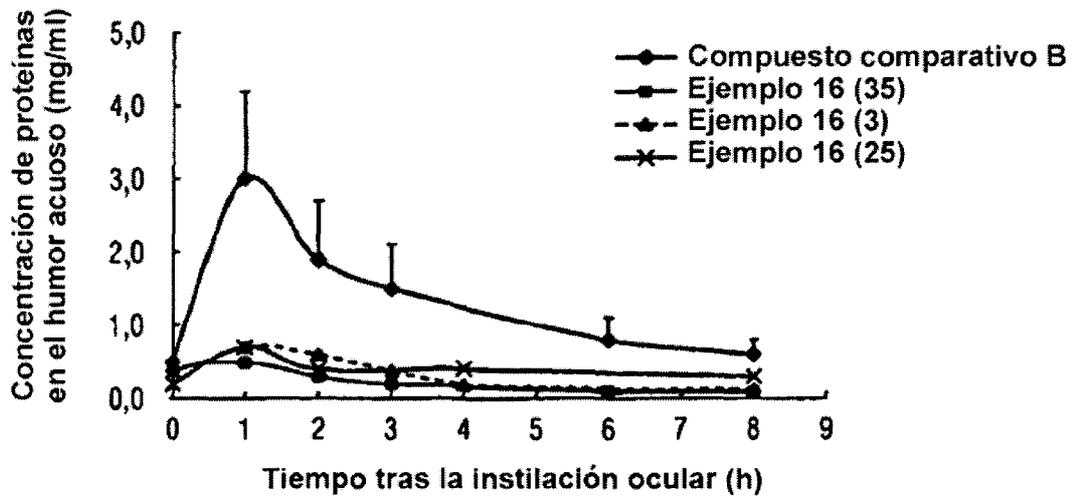


FIG. 2

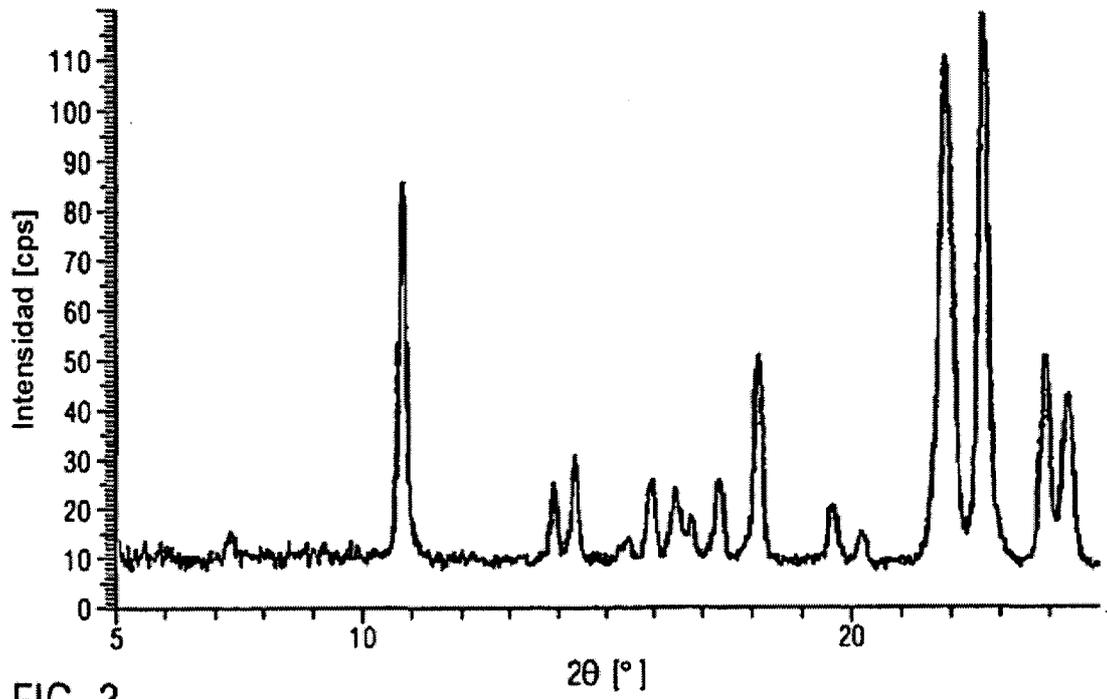


FIG. 3

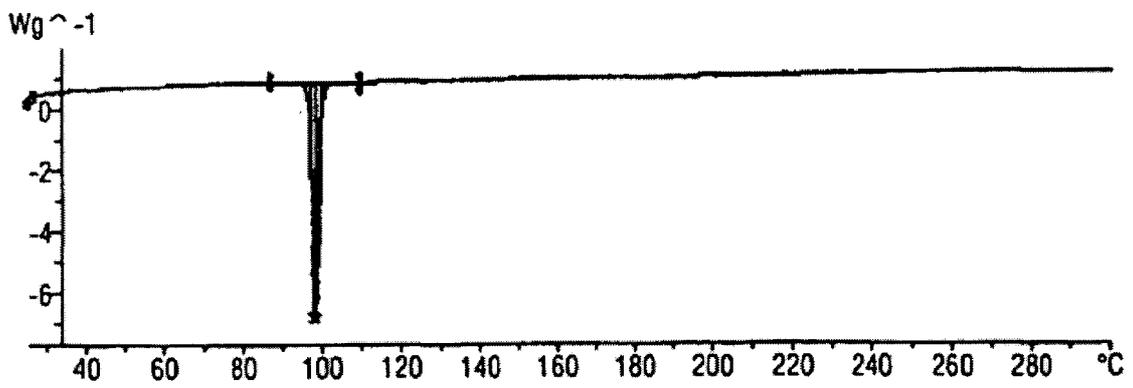


FIG. 4

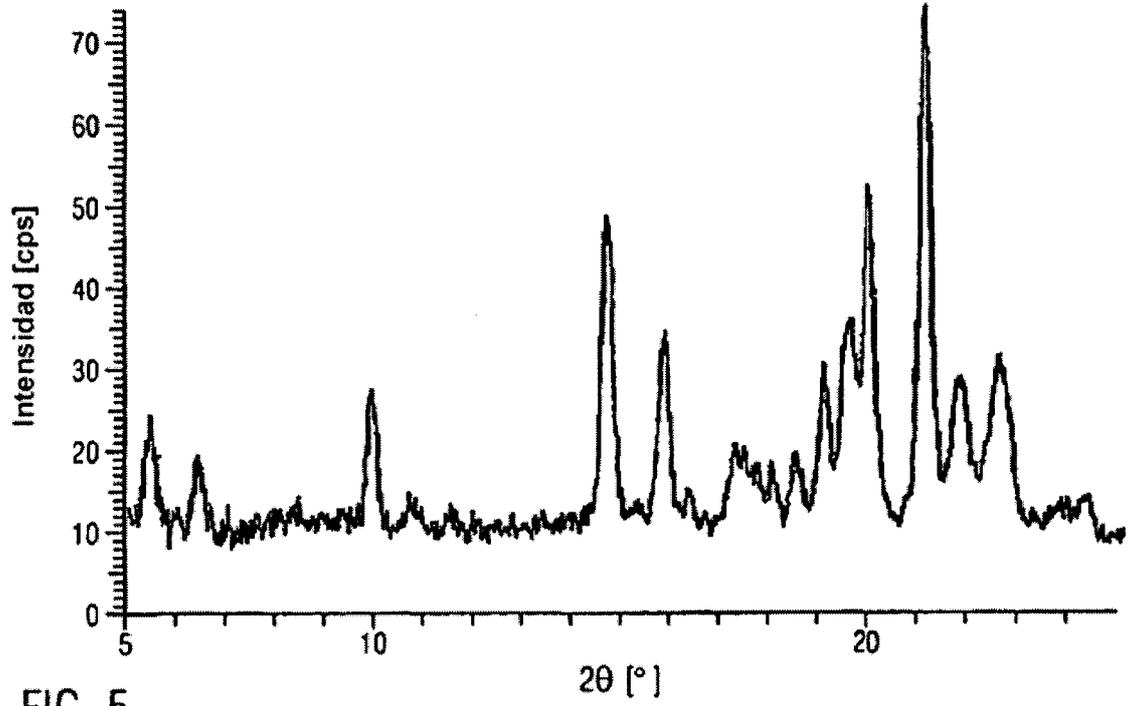


FIG. 5

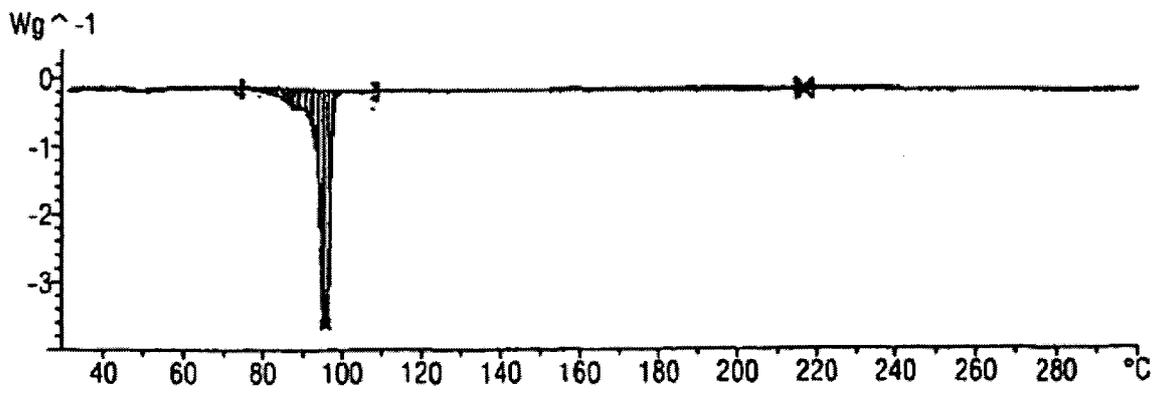


FIG. 6

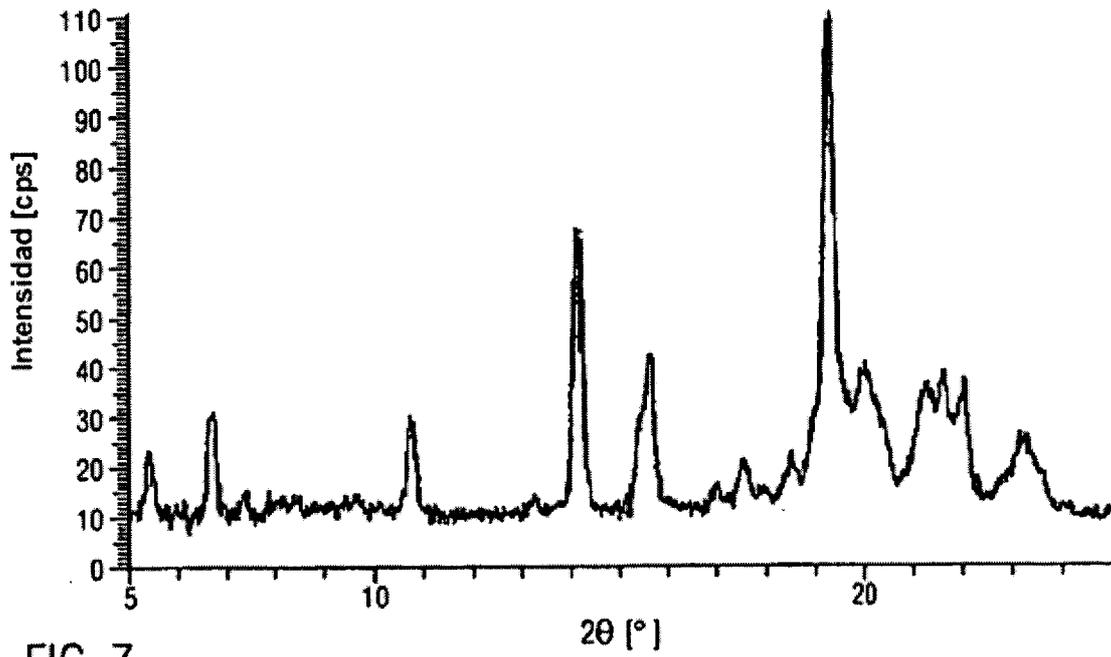


FIG. 7

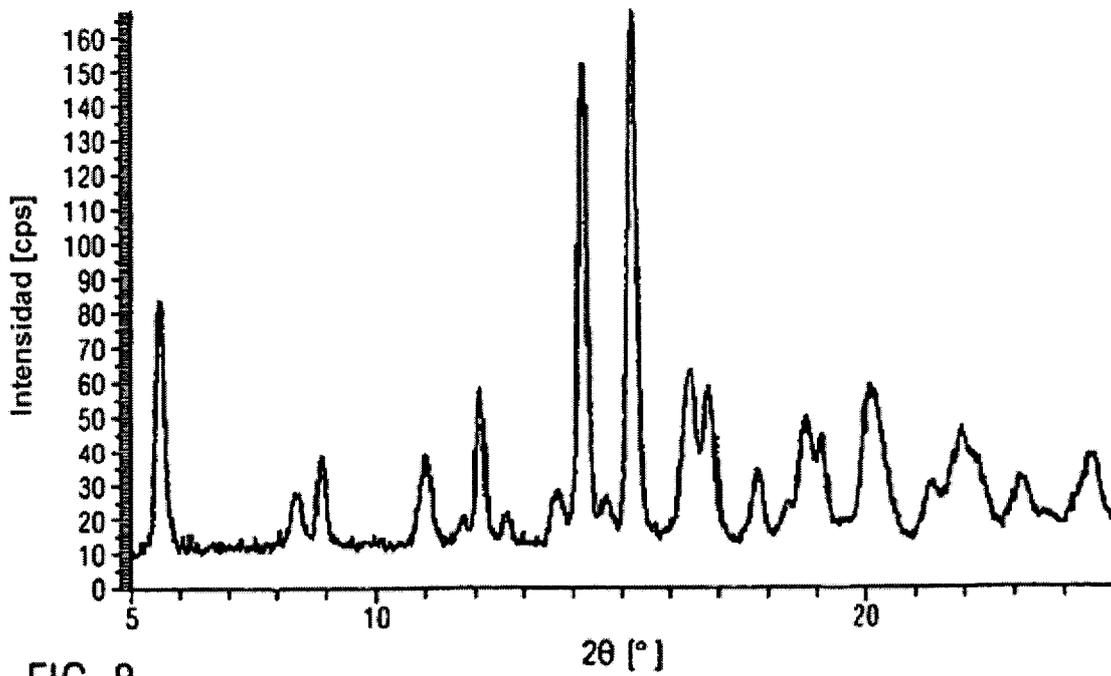


FIG. 8

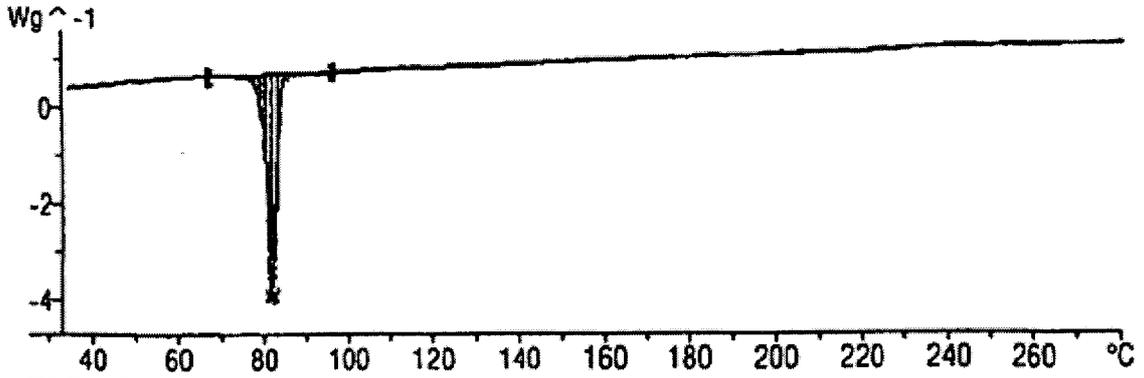


FIG. 9

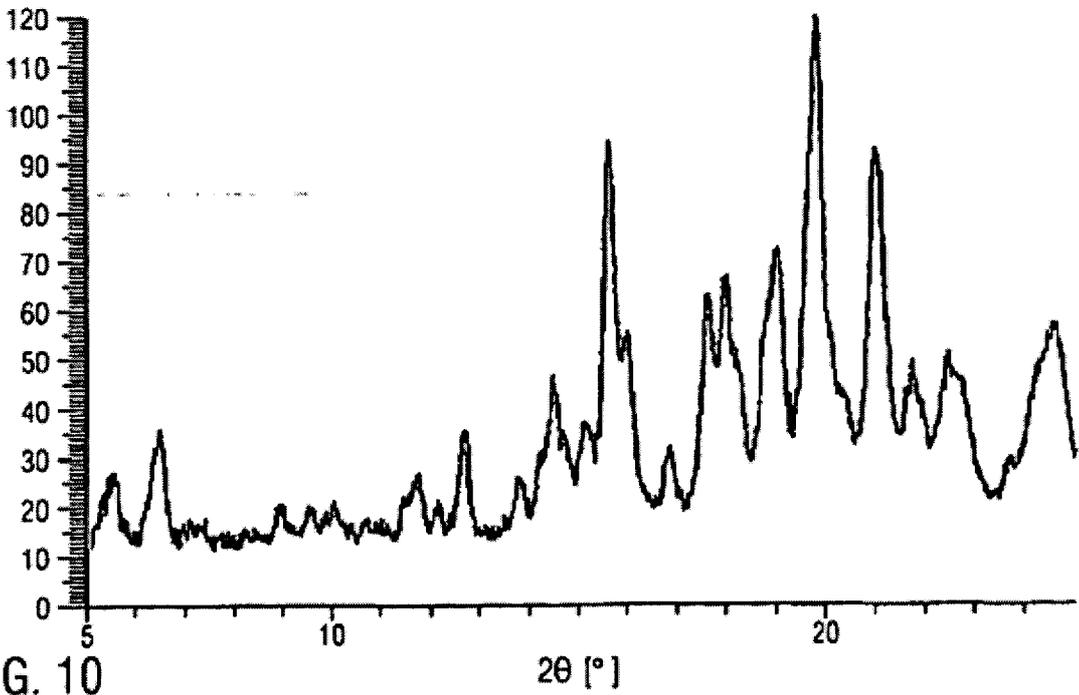


FIG. 10

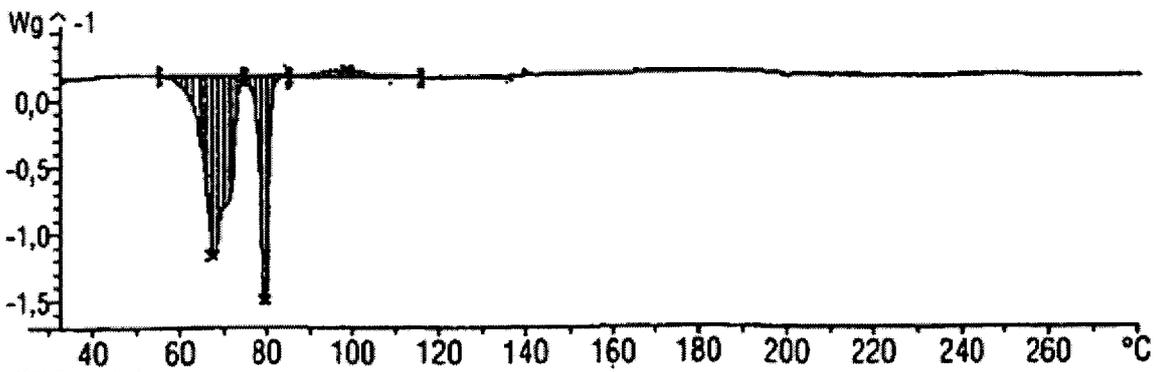


FIG. 11

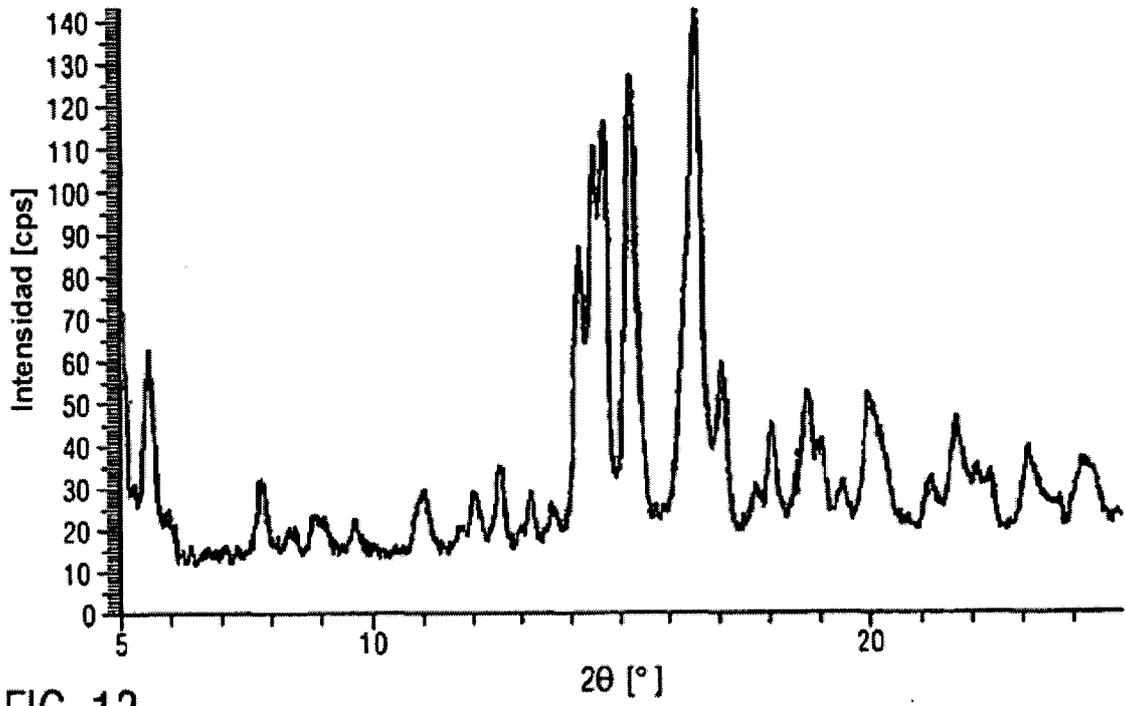


FIG. 12

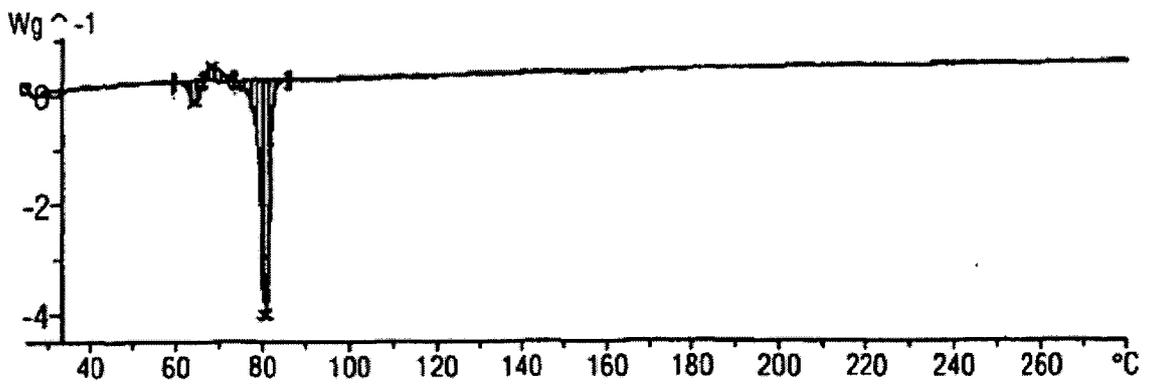


FIG. 13