

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 852**

51 Int. Cl.:

**C07D 335/04** (2006.01)  
**A61K 31/559** (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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2012 E 12739588 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 2669280**

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

30 Prioridad:

**27.01.2011 JP 2011014776**

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

**07.09.2016**

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:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 581 852 T3**

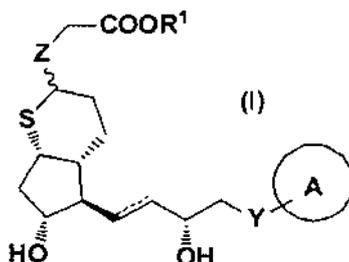
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I):



10 (en la que todos los símbolos representan los mismos significados como los descritos a continuación), una sal del mismo o un solvato del mismo (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como compuesto de la presente invención en algunos casos).

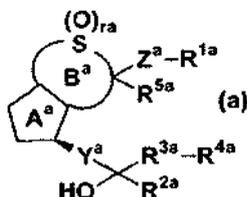
15 **Antecedentes de la invención**

El glaucoma es una enfermedad ocular que tiene la característica de un trastorno funcional visual que causa un defecto en el campo visual transitorio o permanente y disminución de la visión. Esto es debido a que desde el humor acuoso se acumula por un trastorno circulatorio de un humor acuoso, y una presión intraocular se incrementa de forma continua, un nervio óptico está comprimido. La disminución de una presión intraocular es eficaz para el tratamiento de glaucoma y, a fin de reducir una presión intraocular, por ejemplo, se realiza el tratamiento de drogas (gotas para los ojos, recurso interno, el tratamiento de infusión), tratamiento con láser, o el tratamiento operación ocular.

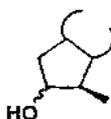
25 Previamente, entre las prostaglandinas (PG) que son sustancias fisiológicamente activas, como las que disminuyen una presión intraocular, se conocen PGF y PGI. El desarrollo de un fármaco para tratar el glaucoma o hipertensión ocular se progresó usando derivados de ellos, y hay algunos fármacos que en realidad se venden (por ejemplo, latanoprost etc.). Sin embargo, el fármaco para el tratamiento de glaucoma existente es insuficiente en la acción de reducción de la presión intraocular y, en el sitio de tratamiento del glaucoma, ya que la administración en una alta concentración, o la terapia de la utilización conjunta de fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción se están realizando la búsqueda de una fuerte acción de reducción de la presión intraocular, se teme una manifestación de efectos secundarios. Por esta razón, se desean los fármacos que tienen una fuerte acción de reducción de la presión intraocular y una alta seguridad.

35 Mientras tanto, como la técnica anterior del compuesto de la presente invención, se ejemplifican los siguientes derivados de PG.

Como un derivado de PG que tiene un esqueleto bicíclico, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (a):



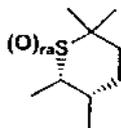
40 (en la que un anillo A<sup>a</sup> representa



45 (en la que

~~~~~

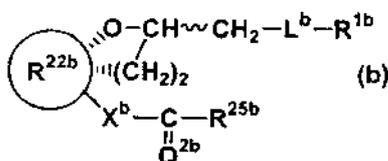
representa configuración  $\alpha$ , configuración  $\beta$  o una mezcla de las mismas) etc., un anillo B<sup>a</sup> representa



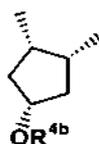
5 (en la que, ra representa 0, 1 o 2) etc., Y<sup>a</sup> representa un grupo etileno, un grupo vinileno o un grupo etinileno, Z<sup>a</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>ma</sub>- (en la que ma representa 3, 4 o 5) etc., R<sup>1a</sup> representa -COOR<sup>8a</sup> (en la que R<sup>8a</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de un grupo alquilo C1-12 etc.) etc., R<sup>2a</sup> representa un átomo de hidrógeno etc., R<sup>3a</sup> representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C1-5 etc., R<sup>4a</sup> representa un grupo alcoxi C1-8, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con un grupo C1-8, etc., y R<sup>5a</sup> representa un átomo de hidrógeno etc.) se desvela como un análogo de PGI<sub>1</sub>, y se describe para ser útil para el control de la

10 contracepción o menstruación (véase Bibliografía de Patente 1).

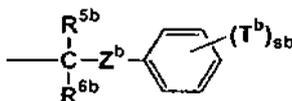
Además, se conoce un compuesto representado por la fórmula (b):



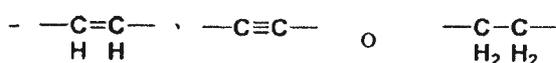
15 (en la que L<sup>b</sup> representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>db</sub>- (en la que db representa de 1 a 5) etc., Q<sup>2b</sup> representa O etc., R<sup>1b</sup> representa -COOR<sup>19b</sup> (en la que R<sup>19b</sup> representa un grupo C1-12 o un átomo de hidrógeno etc.) etc., un anillo R<sup>22b</sup> representa



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

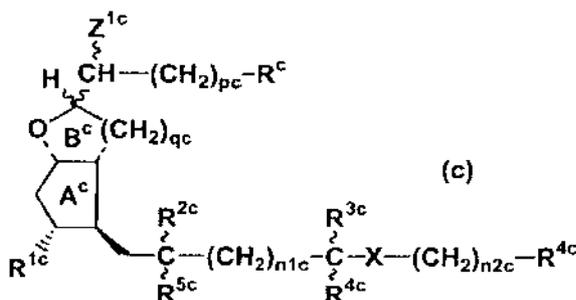


25 (en el que R<sup>5b</sup> y R<sup>6b</sup> representan un átomo de hidrógeno etc., Z<sup>b</sup> representa -O- etc., T<sup>b</sup> representa un grupo alquilo C1-4, flúor, cloro, trifluorometilo o -OR<sup>7b</sup>- (en el que R<sup>7b</sup> representa un alquilo C1-4), sb representa 0, 1, 2 o 3,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



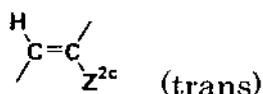
30 (una parte de las definiciones de grupo se extrajo)) (véase Bibliografía de Patente 2).

Además, se conoce un compuesto representado por la fórmula (c):



35 (en la que R<sup>c</sup> se selecciona entre (a) un grupo carboxi libre y un grupo carboxi esterificado, etc., Z<sup>1c</sup> es hidrógeno o un halógeno, pc es 0 o un número entero de 1 a 7, qc es 1 o 2, R<sup>1c</sup> es hidrógeno, hidroxilo, etc., Y<sup>c</sup> se selecciona entre

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,



5 (en la que Z<sup>2c</sup> es hidrógeno o a halógeno) etc., uno de R<sup>2c</sup> y R<sup>5c</sup> es hidrógeno, un alquilo C1-6, etc., y el otro es hidroxilo, etc., R<sup>3c</sup> y R<sup>4c</sup> son los mismos o diferentes y cada uno son hidrógeno, un alquilo C1-6 o flúor, n<sub>1c</sub> y n<sub>2c</sub> son los mismos o diferentes y cada uno son 0 o un número entero de 1 a 6, X<sup>c</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -S- y -(CH<sub>2</sub>)<sub>mc</sub>- (en la que mc es 0 o 1), y R<sup>6c</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C1-4, y un arilo sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un halógeno y un alquilo C1-6, etc.) (véase Bibliografía de Patente 3).

Mientras tanto, se ha informado que la actividad agonista en un receptor IP entre los receptores PG causa hiperemia y aumento de una proteína en el humor acuoso, y se teme que induzca la estimulación en los ojos (véase Bibliografía no de Patente 1 y 2). Por esta razón, ya que los compuestos descritos en las Bibliografías de Patente 1, 2 y 3 que son derivados de PGI<sub>2</sub> tienen actividad agonista en un receptor IP, hay una probabilidad de que se induzcan la propiedad de estimular los ojos, etc.

Además, se conoce que la actividad agonista en los receptores EP2 y EP4 está implicada en la respuesta inflamatoria de los ojos (véase Bibliografía no de Patente 3).

El compuesto del compuesto de la presente invención es un compuesto que tiene baja actividad agonista en un receptor IP y en los receptores EP2 y EP4, y tiene actividad agonista selectiva en un receptor FP, pero no es ni la descripción ni la sugerencia de tal característica (selectividad) en cualquiera de las técnicas anteriores.

## 25 Bibliografías de la técnica anterior

### Bibliografías de patente

Bibliografía de Patente 1: Patente de Estados Unidos n.º 4.367.237  
 Bibliografía de Patente 2: Patente de Estados Unidos n.º 4,490.548  
 Bibliografía de Patente 3: JP-A boletín n.º 53-84959

### Bibliografía no de patente

Bibliografía no de Patente 1: Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 28, p. 470-476, 1987  
 Bibliografía no de Patente 2: Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 23, p. 383-392, 1982  
 Bibliografía no de Patente 3: Ocular immunology and inflammation, Vol. 14, n.º 3, p. 157-163, 2006

## 40 Sumario de la invención

### Problemas para resolver por la invención

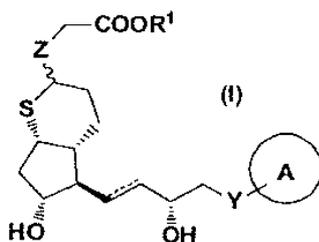
Se desea un compuesto que tenga una fuerte acción de reducción de la presión intraocular, y tampoco tiene miedo a los efectos secundarios en los ojos.

### Medios para resolver los problemas

Para resolver los problemas anteriormente mencionados, los inventores de la presente invención estudiaron intensivamente para encontrar un compuesto que tenga una selectividad mejorada en un subtipo de receptor PG, es decir, un compuesto que tiene baja actividad agonista en un receptor IP y en los receptores EP2 y EP4, y tiene una actividad agonista selectiva en un receptor FP y, como resultado, completa la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a:

55 [1] un compuesto representado por la fórmula (I):



(en la que Z representa (1)  $-(CH_2)_m-$ , (2)  $-CH_2-O-$  o (3)  $-CH_2-S-$ ; Y representa (1)  $-O-$ , (2)  $-S-$  o (3)  $-CH_2-$ ;  $R^1$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-6; un anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2)  $CF_3$ , (3)  $OCF_3$ , (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo; m representa un número entero de 1 o 2,



representa un enlace sencillo o un doble enlace,



representa configuración  $\alpha$ ,



representa configuración  $\beta$ , y



representa configuración  $\alpha$ , configuración  $\beta$  o una mezcla arbitraria de los mismos), o una sal de los mismos, o un solvato de los mismos;

[2] el compuesto de acuerdo con [1], en el que Z es  $-(CH_2)_m$  y todos los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos en [1];

[3] el compuesto de acuerdo con [1] o [2], en el que Y es  $-O-$ ;

[4] el compuesto de acuerdo con [1], en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en

(1) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta [b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo,

(2) 4-{(2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta [b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo,

(3) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta [b]tiopiran-2-il}butanoico,

(4) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1 E, 3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidrociclopenta [b]tiopiran-2-il}butanoico,

(5) ácido 4-{(2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta [b]tiopiran-2-il}butanoico,

(6) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi octahidro- ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(7) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi octa- hidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(8) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il] octahidro- ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(9) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi octa- hidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(10) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi octa- hidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(11) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il] octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il} butanoico,

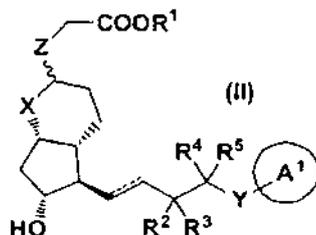
- (12) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]thiopiran-2-il}butanoico,  
 (13) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 5 (14) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 (15) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 10 (16) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 (17) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 (18) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(2-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 15 (19) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 (20) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 20 (21) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 (22) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo,  
 (23) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo,  
 25 (24) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo,  
 (25) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo,  
 30 (26) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo,  
 (27) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo,  
 (28) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo,  
 35 (29) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo y  
 (30) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo;

[5] una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con [1], o una sal del mismo, o un solvato del mismo;

[6] la composición farmacéutica de acuerdo con [5] para el uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad ocular;

[7] la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con [6], en la que la enfermedad ocular es glaucoma, hipertensión ocular, edema macular, degeneración macular, aumento de la fuerza de tracción en la retina y el nervio óptico, miopía, hipermetropía, astigmatismo, ojo seco, desprendimiento de retina, cataratas, aumento de la presión intraocular debido a traumatismo o inflamación, aumento de la presión intraocular debido a un fármaco o aumento de la presión intraocular después de una operación;

[8] un agente para el uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad ocular que comprende un compuesto representado por la fórmula (II):



(en la que X representa -S-; un anillo A<sup>1</sup> representa un anillo carbocíclico C3-10 opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) CF<sub>3</sub>, (3) OCF<sub>3</sub>, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) CF<sub>3</sub>, (3) OCF<sub>3</sub>, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo

y (7) un grupo nitrilo;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un átomo de halógeno o (4) un grupo hidroxilo, y todos los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos en [1]), o una sal del mismo, o un solvato del mismo; y [9] el compuesto de acuerdo con [1], o una sal del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad ocular.

### Efectos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una fuerte acción de reducción de la presión intraocular, y su uso como un agente terapéutico para el glaucoma que no tiene efectos secundarios en los ojos, tal como propiedad de la estimulación ocular (hiperemia, cornea opaca), aumento de la proteína del humor.

### Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] Un gráfico que expresa la transición de la propiedad estimulante ocular basándose en la puntuación Draize después de la instilación ocular del compuesto de la presente invención y un compuesto comparativo.

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

### Modo para llevar a cabo la invención

La presente invención se explicará con detalle a continuación.

En la presente invención, el grupo alquilo C1-6 significa un grupo alquilo C1-6 lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *terc*-pentilo, neopentilo, hexilo.

En la presente invención, el grupo alquilo C1-4 significa un grupo alquilo C1-4 lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo.

En la presente invención, el grupo alcoxi C1-4 significa un grupo alcoxi C1-4 lineal o ramificado, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutiloxi, *terc*-butoxi.

En la presente invención, el átomo de halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente invención, el anillo carbocíclico C3-10 significa un anillo carbocíclico monocíclico o bicíclico C3-10, o una parte o la totalidad que puede estar saturada, y los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclononano, ciclodecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, perhidroindano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno.

En la presente invención, el anillo carbocíclico C3-7 significa un anillo carbocíclico monocíclico C3-7, o una parte o la totalidad que puede estar saturada, y los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, benceno.

En la presente invención, el anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros significa un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, una parte o la totalidad que puede estar saturada, que comprende de 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y los ejemplos incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, furazan, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisooxazol, tetrahidroisooxazol (isooxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazan, tetrahidrofurazan, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiiano, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditiannaftaleno, indazol,

quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pirrolopiridina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, tetrahidropirrolopiridina, dihidrocinnolina, tetrahidrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol y perhidrobenzimidazol.

En la presente invención, el átomo de azufre en Z incluye un átomo de azufre que puede oxidarse. El átomo de azufre que puede oxidarse significa S, SO o SO<sub>2</sub>.

En la presente invención, se prefiere como R<sup>1</sup>, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En la presente invención, se prefiere como Z, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-.

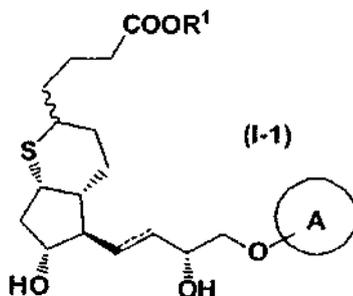
En la presente invención, se prefiere como Y, -O-.

En la presente invención, el sustituyente del anillo de benceno representado por el anillo A es preferentemente un grupo alquilo C1-4, un grupo alcoxi C1-4, CF<sub>3</sub> o un átomo de halógeno, y también se prefiere que el anillo de benceno esté sin sustituir.

En la presente invención, se prefiere como m, el número entero de 2.

En la presente invención, la cadena α significa una cadena lateral que se une a un anillo de 6 miembros, y la cadena ω significa una cadena lateral que se une a un anillo de 5 miembros, en cada fórmula.

En la presente invención, entre los compuestos representados por la fórmula (I), se prefiere un compuesto representado por la fórmula (I-1):



(en el que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente).

En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula (I-1) es preferentemente, por ejemplo,

- (1) 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo (compuesto 14),
- (2) 4-{{(2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo (compuesto 14 (3)),
- (3) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15),
- (4) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (2)),
- (5) ácido 4-{{(2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (3)),
- (6) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-fluorfenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (4)),
- (7) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (5)),
- (8) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1 E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (6)),
- (9) ácido 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(2-fluorfenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidro-

- ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (7)),  
 (10) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (8)),  
 (11) ácido 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]-  
 5 octahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (9)),  
 (12) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (10)),  
 (13) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidro-  
 10 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (11)),  
 (14) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (12)),  
 (15) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]}octahidro-  
 15 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (13)),  
 (16) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il]}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (14)),  
 (17) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (15)),  
 (18) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(2-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidro-  
 20 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (16)),  
 (19) ácido 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]}oc-  
 tahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (17)),  
 (20) ácido 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]}oc-  
 tahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15 (18)),  
 (21) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]}octahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}  
 25 butanoico (compuesto 15 (20)),  
 (22) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]}octahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}  
 butanoato de 2-propanilo (compuesto 16),  
 (23) 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]}octahidro]ciclopenta[b]  
 30 tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (1)),  
 (24) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (2)),  
 (25) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]}oc-  
 tahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (3)),  
 (26) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}oc-  
 35 tahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (4)),  
 (27) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (5)),  
 (28) 2-propanil 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}  
 40 octahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (6)),  
 (29) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (7)) o  
 (30) 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]}octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (9)).
- 45 Es más preferido (1) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-  
 1-il]}octahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo (compuesto 14), (2) ácido 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R,  
 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]}octahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico (compuesto 15)  
 o (3) 4-{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]}octahidro]ciclopenta[b]tiopiran-2-il}  
 50 butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (1)).

#### [Isómero]

En la presente invención, un isómero incluye todos los isómeros a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, el  
 grupo alquilo incluye un grupo alquilo lineal y un grupo alquilo ramificado. Además, se incluyen en la presente  
 55 invención la totalidad de un isómero en un doble enlace, un anillo o un anillo fusionado (isómero E, isómero Z, isómero  
 cis, isómero trans), un isómero debido a la presencia de un carbono asimétrico. (isómero R, S configuración  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  
 enantiómero, diastereómero), un cuerpo ópticamente activo que tiene rotación óptica (isómero D, L, d, l), un cuerpo  
 60 polar obtenido a partir de separación cromatográfica (compuesto de alta polaridad, compuesto de baja polaridad), un  
 compuesto equilibrado, un isómero de rotación isómero, una mezcla de ellos en una proporción arbitraria y una mezcla  
 racémica. Además, en la presente invención, el isómero incluye todos los isómeros obtenidos a partir de los  
 tautómeros.

Además, el compuesto ópticamente activo en la presente invención puede incluir no solo el 100 % de los compuestos  
 65 puros, pero también otros isómeros ópticos que son al menos el 50 % puros.

En la presente invención, a menos que se indique otra cosa, como es evidente para un experto en la materia, un

símbolo:

5  representa un grupo que se enlaza al otro lado de un plano de papel (es decir configuración  $\alpha$ ),

10  representa un grupo que se enlaza a un lado delantero de un plano de papel (es decir configuración  $\beta$ ),

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

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

El compuesto representado por la fórmula (I) se convierte en una sal correspondiente por el método conocido. Como la sal, se prefiere una sal soluble en agua. Los ejemplos de la sal adecuada, incluyen sales de un metal alcalino (potásica, sódica), sales de un metal alcalinotérreo (calcio, magnesio), sales de amonio, sales de amina orgánica farmacéuticamente aceptable (tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina), sales de adición de ácido (sales de ácido inorgánico (clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato), sales de ácido orgánico (acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato).

El compuesto representado por la fórmula (I) y una sal del mismo también pueden convertirse en un solvato. Se prefiere 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).

[Proceso para producir el compuesto de la presente invención]

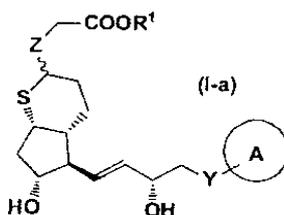
El compuesto de la presente invención puede producirse por el método conocido, por ejemplo, el método descrito en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), o puede producirse mediante la mejora de la manera apropiada de los métodos mostrados en los Ejemplos y usando una combinación de ellos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (II) puede producirse usando el método descrito en la Patente de los Estados Unidos n.º4.367.237.

El compuesto representado por la fórmula (I) puede producirse por el método siguiente.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto en el que

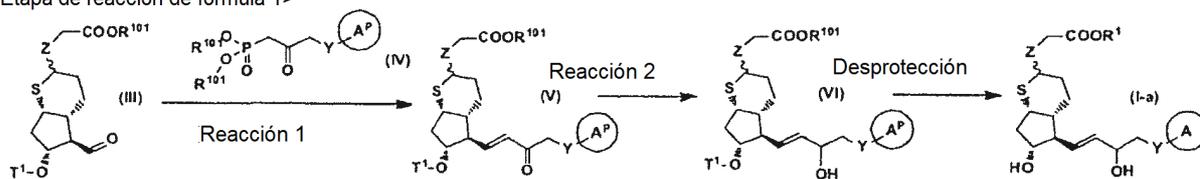
45 

representa un doble enlace, es decir un compuesto representado por la fórmula (I-a):



50 (en la que todos los símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente) puede producirse por la siguiente etapa de reacción de fórmula 1.

<Etapa de reacción de fórmula 1>



(en la que R<sup>101</sup> representa un grupo alquilo C1-6, y T<sup>1</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo (por ejemplo, grupo 2-tetrahidropirranilo (THP)); un anillo A<sup>P</sup> representa el mismo significado que el del anillo A, pero cuando el anillo A tiene un sustituyente, el sustituyente se protege si la protección es necesaria; otros símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente)

En la etapa de reacción de fórmula 1, la reacción 1 se conoce y se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) y un compuesto representado por la fórmula (IV) a una temperatura de -20 a 70 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahydrofurano, dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo, etanol) o en agua, o en una solución mezcla de los mismos, en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, carbonato potásico, amina terciaria + cloruro de litio).

En la etapa de reacción de fórmula 1, la reacción 2 se conoce y se realiza haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V), que se obtiene en la reacción 1, a una temperatura de -20 a 50 °C en un disolvente orgánico (tetrahydrofurano, metanol, dimetoxietano, tolueno, diclorometano, éter dietílico, dioxano), en presencia o ausencia de cloruro de cerio usando un agente reductor (borohidruro sódico, borohidruro de cinc). Cuando solo se obtiene uno de los isómeros estéricos, la reacción se realiza a una temperatura de -100 a 50 °C usando un agente de reducción asimétrico (clordiisopinocampfenilborano), o una combinación de una ayuda asimétrica y un agente reductor ((*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y complejo hidruro de boro • tetrahydrofurano, (*S*)-(-)-binaftol e hidruro de litio y aluminio).

En la etapa de reacción de fórmula 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 de 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.

Para explicar específicamente estos métodos,

(1) La reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se realiza, por ejemplo, de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahydrofurano, dioxano), usando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio), un hidróxido de metal alcalino térreo (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio), o carbonato (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico), o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos.

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

(3) La reacción de desprotección mediante degradación de hidrogenación se realiza, por ejemplo, de 0 a 200 °C en un disolvente (por ejemplo, disolvente basado en éter (por ejemplo, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico), disolvente basado en alcohol (por ejemplo, metanol, etanol), disolvente basado en benceno (por ejemplo, benceno, tolueno), disolvente basado en cetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), disolvente basado en nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo), disolvente basado en amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mezcla de dos o más de ellos), en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, paladio negro, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino, níquel Raney) en la atmósfera de hidrógeno a presión normal o en presión o en presencia de formiato amónico.

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

(5) La reacción de desprotección usando un metal se realiza, por ejemplo, de 0 a 40 °C en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón de pH de 4,2 a 7,2), o una solución mezcla de cualquiera de las soluciones y un disolvente orgánico, tal como tetrahydrofurano) en presencia de un polvo de cinc, si fuese necesario, mientras que se aplica un ultrasonido.

(6) La reacción de desprotección usando un complejo metálico se realiza, por ejemplo, de 0 a 40 °C en un

5 disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol), agua o un disolvente mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo trampa (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanóico) y/o una sal de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato sódico, 2-etilhexanoato potásico), en presencia o ausencia de un reactivo basado en fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina), usando un complejo metálico (por ejemplo, *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I)).

10 Además, adicionalmente a las reacciones anteriores, la reacción de desprotección puede realizarse, por ejemplo, por el método descrito en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

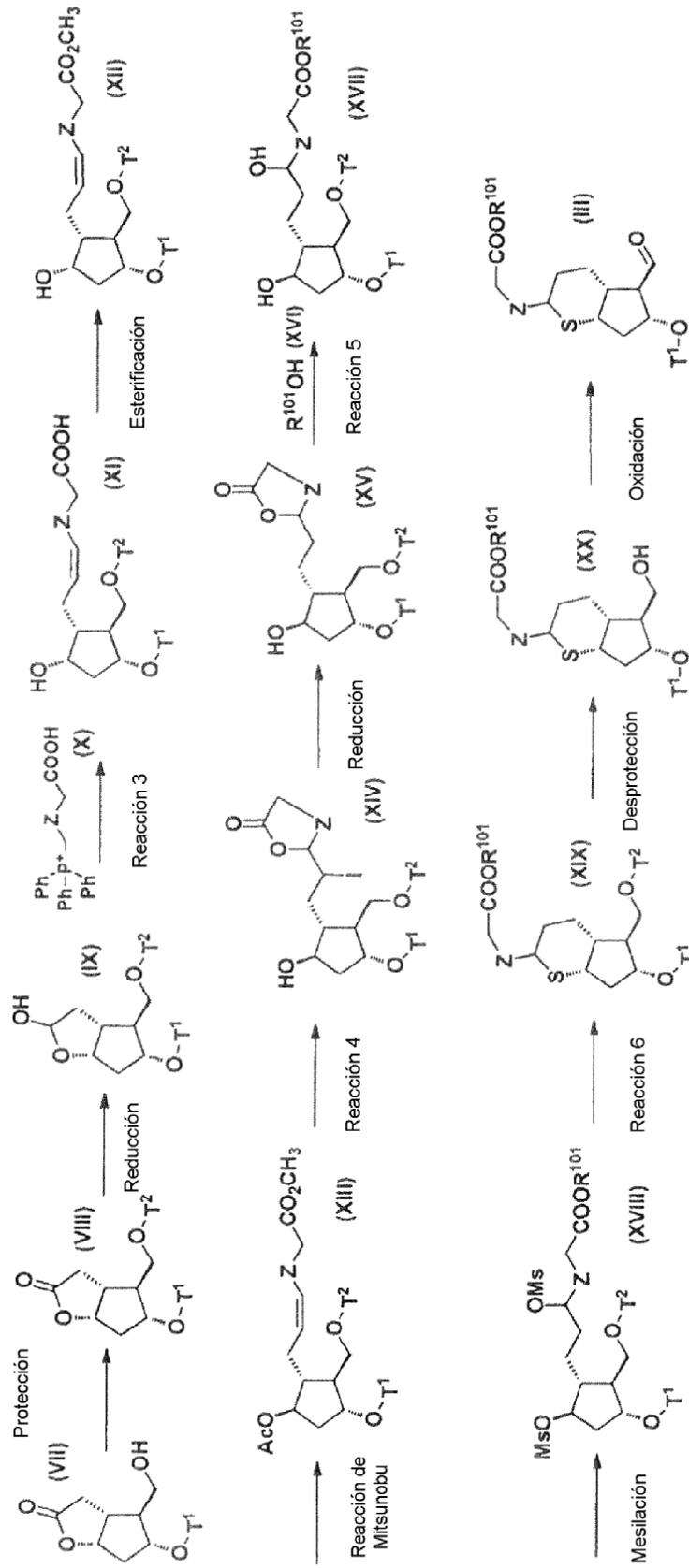
15 Los ejemplos del grupo protector de un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), u grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropiranilo (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo *t*-butildifenilsililo (TB-DPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo *p*-metoxibencilo, un grupo aliloxicarbonilo (Alloc) y un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc).

20 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).

25 El grupo protector de un grupo hidroxilo no se limita particularmente, en el sentido de que es un grupo que puede ser fácil y selectivamente abandonado, además de los grupos protectores anteriormente mencionados. Se usan, por ejemplo, los grupos protectores descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

30 El compuesto representado por la fórmula (III) puede producirse por la siguiente etapa de reacción de fórmula 2.

<Etapa de reacción de fórmula 2>



(en la que T<sup>2</sup> representa un grupo protector de un grupo hidroxilo (por ejemplo, un grupo *tert*-butildimetilsililo (TBDMS o TBS) etc.), Ph representa un grupo fenilo, Ac representa un grupo acetilo, Ms representa un grupo mesilo y otros símbolos representan los mismos significados que los descritos anteriormente).

5 En la etapa de reacción de fórmula 2, un compuesto representado por la fórmula (VIII) puede producirse sometiendo a un compuesto representado por la fórmula (VII) 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) usando una base (por ejemplo, imidazol) empleando un compuesto de silano (por ejemplo, cloruro de trimetilsilano (TESC1), cloruro de *tert*-butildimetilsilano (TBSC1), cloruro de *tert*-butildifenilsilano (TB-DPSCI)).

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

15 En la etapa de reacción de fórmula 2, la reacción 3 se conoce y se realiza haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (IX), por ejemplo, a una temperatura de -78 a 50 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano anhidro, dimetoxietano, tolueno) en presencia de una base (por ejemplo, litiodiisopropilamida, butillitio, *t*-butóxido potásico, hidruro sódico) usando un reactivo Wittig representado por la fórmula (X).

20 En la etapa de reacción de fórmula 2, un compuesto representado por la fórmula (XII) puede producirse sometiendo a un compuesto representado por la fórmula (XI) a una reacción de esterificación. Los ejemplos de la reacción de esterificación incluyen:

- 25
- (1) un método usando alquilo halogenado,
  - (2) un método usando haluro de ácido,
  - (3) un método usando un anhídrido de ácido mixto,
  - (4) un método usando un agente de condensación.
- 30

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

35

40 En la etapa de reacción de fórmula 2, un compuesto representado por la fórmula (XIII) puede producirse sometiendo al compuesto representado por la fórmula (XII) a una reacción de Mitsunobu. La reacción de Mitsunobu se conoce, y se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol con un ácido carboxílico (ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico) de 0 a 60 °C en un disolvente orgánico (diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno) en presencia de un compuesto azo (azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida)) y un compuesto fosfina (trifenil fosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina soportada en polímero).

45

En la etapa de reacción de fórmula 2, la reacción 4 se conoce, y se realiza haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XIII), por ejemplo, a una temperatura de -30 a 100 °C en un disolvente orgánico (metanol, etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano) o agua, o un líquido mezcla de los mismos en presencia o ausencia de una base (hidróxido sódico, carbonato sódico, hidrogenocarbonato sódico) usando un reactivo de yodación (yodo, yoduro potásico, N-yodosuccinimida (NIS)).

50

En la etapa de reacción de fórmula 2, un compuesto representado por la fórmula (XV) puede producirse sometiendo a un compuesto representado por la fórmula (XIV) a una reacción de reducción de la misma manera que como se ha descrito anteriormente.

55

En la etapa de reacción de fórmula 2, la reacción 5 se conoce, y se realiza haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (XV), por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100 °C en un alcohol representado por la fórmula (XVI) usando un ácido (ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, yodotrimetilsilano) o una base (metilato sódico, carbonato potásico, trietilamina).

60

En la etapa de reacción de fórmula 2, la reacción 6 se conoce, y se realiza haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (XVIII), por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (metanol, etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano) o agua, o un líquido mezcla de los mismos en presencia o ausencia de una base (metilato sódico, hidróxido sódico, hidrogenocarbonato sódico, carbonato potásico) usando a n-hidrato de hidrosulfuro sódico, ácido tioacético, tioacetato potásico.

65

En la etapa de reacción de fórmula 2, un compuesto representado por la fórmula (XX) puede producirse sometiendo a un compuesto representado por la fórmula (XIX) a una reacción de desprotección de la misma manera que como se ha descrito anteriormente.

5 En la etapa de reacción de fórmula 2, el compuesto representado por la fórmula (III) puede producirse sometiendo al compuesto representado por la fórmula (XX) a una reacción de oxidación. Los ejemplos de la reacción de oxidación incluyen:

- 10 (1) un método usando oxidación DMSO (por ejemplo, oxidación Swern),  
 (2) un método usando un reactivo Dess-Martin,  
 (3) un método usando un reactivo TEMPO.

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

20 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, el compuesto usado como material de partida y el compuesto representado por la fórmula (IV) o la fórmula (VII) se conocen o pueden producirse fácilmente por el método conocido.

25 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede realizarse una reacción de acompañamiento de calentamiento usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas, como es evidente para un experto en la materia.

30 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede usarse de manera apropiada un reactivo soportado en fase sólida soportado en un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliácridamida, polipropileno, polietilenglicol).

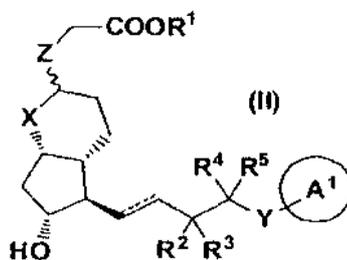
35 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, el producto de reacción puede purificarse por medios de purificación normales, por ejemplo, un método, tal como destilación a presión normal o a presión reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía de capa fina, una resina de intercambio iónico, una resina secuestrante, o cromatografía en columna o lavado, recristalización). La purificación puede realizarse para cada reacción o puede realizarse después de la finalización de algunas reacciones.

[Toxicidad]

40 El compuesto del compuesto de la presente invención tiene una toxicidad muy baja, tiene poca, por ejemplo, propiedad de estimulación de los ojos (hiperemia, turbidez corneal), aumento de la proteína y pueden usarse con seguridad como un medicamento.

[Aplicación del medicamento]

45 Dado que el compuesto de la presente invención y el compuesto representado por la fórmula (II)



50 (en la que todos los símbolos representan los mismos significados como los descritos anteriormente), o una sal de los mismo o un solvato de los mismo tienen actividad agonista selectiva FP, y son útiles, basándose en su acción de reducción de presión intraocular, como un agente para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad ocular, por ejemplo, glaucoma (glaucoma de ángulo cerrado agudo, glaucoma de ángulo cerrado crónico, glaucoma secundario de ángulo cerrado, glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma secundario de ángulo abierto, glaucoma congénito, glaucoma de presión normal, hidroftalmia), hipertensión ocular, edema macular, degeneración macular, aumento de la fuerza de tracción de la retina y del nervio óptico, miopía, hipermetropía, astigmatismo, ojo seco, desprendimiento de retina, cataratas, aumento de la presión ocular debido a traumatismo o inflamación, aumento de la presión ocular debido a un fármaco, tal como un esteroide o un agente hormonal, aumento de la presión intraocular después de una

55

operación.

Además, ya que el compuesto de la presente invención y el compuesto representado por la fórmula (II) tienen actividad agonista FP, también son útiles como un inductor del parto, un ecbólico, un oxitócico, un agente terapéutico para la dismenorrea, un agente terapéutico para la osteoporosis, un revulsivo para las quemaduras solares, un agente de prevención de pelo blanco, un promotor del crecimiento del pelo, un extensor de las pestañas, un agente terapéutico de la enfermedad de Meniere, un agente terapéutico para una enfermedad laberíntica.

El compuesto de la presente invención puede administrarse como una combinación de fármaco, por combinación con otro fármaco para

- 1) complementar y/o potenciar el efecto de la prevención y/o el tratamiento del compuesto,
- 2) mejorar el estado dinámico • absorción del compuesto, disminuir una dosis, y/o
- 3) aliviar el efecto secundario del compuesto.

El fármaco de combinación del compuesto de la presente invención y otro fármaco pueden administrarse en una forma de un agente de combinación en el que ambos ingredientes se incorporan en una preparación, o pueden tomar una forma de administración de preparaciones separadas. Cuando se administran formulándose en preparaciones separadas, se incluye la administración mediante administración de manera simultánea y con retraso. Además, en la administración con retraso, 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.

Por combinación de fármacos, una enfermedad en la que se ejerce el efecto de la prevención y/o el tratamiento no se limita particularmente a, pero la enfermedad puede ser una enfermedad en la que el efecto de la prevención y/o tratamiento del compuesto de la presente invención se complementa y/o se potencia.

Los ejemplos de otros fármacos para complementar y/o potenciar la prevención y/o el tratamiento del efecto sobre el glaucoma del compuesto de la presente invención incluyen agonistas del nervio simpático (agonistas: por ejemplo clorhidrato de apraclonidina etc., agonistas  $\beta_2$ : por ejemplo clorhidrato de dipivefrina), agonistas del nervio parasimpático (por ejemplo, clorhidrato de pilocarpina, carbacol, demecario, ecitiofato y bromuro de distigmina), supresores del nervio simpático (bloqueadores  $\alpha_1$ : por ejemplo clorhidrato de bunazosin etc., bloqueadores  $\beta$ : por ejemplo maleato de timolol, clorhidrato de befunolol, clorhidrato de carteolol y clorhidrato de, bloqueadores  $\alpha_1\beta$ : por ejemplo clorhidrato de levobunolol, nipradilol), fármacos de prostaglandina (por ejemplo, isopropil unoprostona, latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, agonista de EP2, agonista de EP4 y agonista de DP), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, diclofenamida, metazolamida, clorhidrato de dorzolamida y brinzolamida), agentes hiperosmóticos (por ejemplo, glicerina, preparación de la incorporación de glicerina y fructosa, isosorbida y D-manitol), ROCK (cinasa Rho) inhibidores (por ejemplo, Y-27632), antagonistas de NMDA.

El compuesto de la presente invención se administra normalmente sistemática o localmente en una forma oral o parenteral. Los ejemplos del agente oral incluyen fármacos líquidos para aplicación interna (por ejemplo, elixires, jarabes, agentes de agua farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones), preparaciones sólidas para aplicación interna (por ejemplo, comprimidos (incluyendo comprimidos sublinguales, comprimidos de disolución oral), píldoras, cápsulas (incluyendo cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas de gelatina, microcápsulas), polvos, gránulos, troscos). Los ejemplos de los agentes parenterales incluyen soluciones (por ejemplo, inyectables (inyectables subcutáneos, inyectables intravenosos, inyectables intramusculares, inyectables intraperitoneales, infusiones), gotas oculares (por ejemplo gotas oculares acuosas (gotas oculares acuosas, gotas oculares de suspensiones acuosas, gotas oculares viscosas, gotas oculares solubilizadas), gotas oculares no acuosas (gotas oculares no acuosas, gotas oculares de suspensión no acuosa))), preparaciones externas (por ejemplo pomada (ungüento ocular)), gotas para los oídos. Estas preparaciones pueden ser agentes de liberación-controlada, tales como preparados de liberación rápida y preparaciones de liberación sostenida. Estas preparaciones pueden producirse por el método conocido, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa.

Las soluciones para la aplicación interna como el agente oral se producen disolviendo, suspendiendo o emulsionando un principio activo en un diluyente que se usa generalmente (por ejemplo, agua purificada, etanol o una solución mezcla de los mismos). Además, esta solución puede contener agentes humectantes, agentes de suspensión, emulsificantes, edulcorantes, saborizantes, agentes aromáticos, conservantes, tapones.

Las preparaciones sólidas para la aplicación interna como el agente oral se formulan en preparaciones de acuerdo con un método convencional mezclando un principio activo con excipientes (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio), agentes disgregantes (por ejemplo, glicolato de celulosa cálcica), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio), estabilizantes, solubilizantes (ácido glutámico, ácido aspártico). Además, si fuese necesario, las preparaciones pueden cubrirse con agentes de recubrimiento (por ejemplo, azúcar blanca, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o pueden cubrirse con dos o más capas.

La preparación externa como el agente parenteral se produce por el método conocido, o mediante la formulación que

se usa normalmente. Por ejemplo, las preparaciones de pomada se producen mediante el amasado de un principio activo en una base o la fusión de un principio activo en una base. Se selecciona una base de pomada entre las bases que se conocen, o que se usan normalmente. Por ejemplo, una base de pomada se selecciona a partir de ácidos grasos superiores o ésteres de ácidos grasos superiores (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster de ácido adípico, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, éster de ácido oleico), ceras (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena, cerasina), tensioactivos (por ejemplo, éster de polioxietilén alquil éter del ácido fosfórico), alcoholes superiores (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico), aceites de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, glicoles (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina), aceites animales (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema, escualeno, escualeno), agua, promotor de la absorción y agentes de prevención de la erupción, se usan solos o se usan una mezcla de dos o más clases. Además, la base de pomada puede contener agentes humectantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, colorantes.

El inyectable como el agente precursor incluye soluciones, suspensiones, emulsiones e inyectables sólidos que se usan por disolución o suspensión de un sólido en un disolvente tras su uso. El inyectable se usa, por ejemplo, por disolución, suspensión o emulsificación de un principio activo en un disolvente. Como el disolvente, se usan por ejemplo, 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 estabilizantes, solubilizantes (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, polisorbato 80 (marca registrada)), agentes de suspensión, emulsionantes, agentes calmantes, tampones, conservantes. Estos se producen mediante esterilización en una etapa final o mediante un método de operación de esterilización. Como alternativa, se produce un agente sólido estéril, por ejemplo, un producto liofilizado, y también puede usarse por esterilización antes del uso de los mismos, o puede usarse por disolución del producto en agua destilada estéril para inyección u otro disolvente.

Los ejemplos de una forma de dosificación preferida del compuesto de la presente invención incluyen gotas oculares, pomadas oculares, comprimidos y son más preferidas las gotas oculares o pomada ocular. Estos pueden formularse en preparaciones mediante la técnica usada generalmente. Por ejemplo, en el caso de gotas oculares, como aditivos pueden incorporarse de manera apropiada, agentes tónicos, tampones, agentes de ajuste de pH, solubilizantes, espesantes, estabilizantes, conservantes. Como alternativa, también pueden obtenerse gotas oculares estables añadiendo agentes de ajuste de pH, espesantes o dispersantes y fármacos de suspensión.

Los ejemplos del agente de tonicidad incluyen glicerina, propilenglicol, cloruro sódico, cloruro potásico, sorbitol, manitol.

Los ejemplos del tampón incluyen ácido fosfórico, fosfato, ácido cítrico, ácido acético, ácido  $\epsilon$ -aminocaproico.

Los ejemplos del agente de ajuste de pH incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido sódico, hidróxido potásico, ácido bórico, borax, carbonato sódico, bicarbonato sódico.

Los ejemplos del solubilizante polisorbato 80, aceite de ricino 60 endurecido con polioxietileno, macrogol 4000.

Los ejemplos del espesante y el dispersante incluyen polímeros basados en celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y los ejemplos del estabilizante incluyen ácido edético y edetato sódico.

Los ejemplos del conservante (agente antiséptico) incluyen ácido sórbico de uso general, sorbato potásico, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de propilo, clorobutanol y estos conservantes también pueden usarse en combinación entre ellos.

En las gotas oculares que contienen el principio activo, es deseable que el pH se muestre de 4,0 a 8,5, y es deseable que la relación de presión osmótica se muestre a alrededor de 1,0.

Una dosis del principio activo de la presente invención puede seleccionarse de manera apropiada dependiendo de un síntoma, la edad, la forma de dosificación, en el caso de un agente oral, puede administrarse preferentemente de 1 a 100 mg, más preferentemente de 5 a 30 mg de una a algunas veces (por ejemplo, de una a tres veces) por día. En el caso de gotas oculares, una a algunas gotas que tienen una concentración de preferentemente 0,00001 al 5 % (p/v), más preferentemente de 0,00001 al 0,05 % (p/v) pueden administrarse como una cantidad de una vez a los ojos de una a algunas veces (por ejemplo, de una a ocho veces) por día. Además, en el caso de la pomada ocular, una pomada ocular que tiene que tiene una concentración de preferentemente 0,00001 al 5 % (p/p), más preferentemente de 0,00001 al 0,05 % (p/p) puede recubrirse de una a unas pocas veces (por ejemplo, de una a cuatro veces) por día.

Por supuesto, ya que una dosis varía dependiendo de diversas condiciones como se ha descrito anteriormente, una cantidad más pequeña que la dosis mencionada anteriormente es suficiente en algunos casos, o en algunos casos es

necesario una cantidad que excede el intervalo.

### Ejemplos

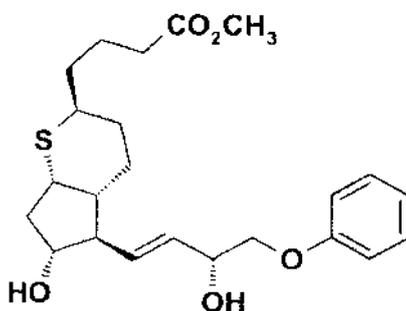
La presente invención se describirá con detalle a continuación por medio de los Ejemplos.

Un disolvente en un paréntesis mostrado en un lugar de separación por cromatografía y TLC, indica un disolvente de elución o un disolvente de desarrollo usado y una relación representa una relación volumétrica.

El dato RMN es un dato de RMN <sup>1</sup>H a menos que se indique otra cosa.

Un disolvente en una medición se indica en un paréntesis mostrado en el lugar de RMN.

Un nombre de compuesto usado en la presente memoria descriptiva se nombra generalmente usando un programa de ordenador, ACD/Name (marca registrada) o ACD/Name Batch (marca registrada), que realiza el nombramiento de acuerdo con la norma de la IUPAC, o de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC. Por ejemplo, un compuesto representado por



se nombra como 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-((1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxy-1-buten-1-il)octahidro-ciclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoato de metilo.

(Referencia)

Ejemplo 1: (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 (compuesto 1)

A una solución de (3aR, 4S, 5R, 6aS)-4-(hidroximetil)-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (número de registro CAS: 69222-61-3) (47,5 g) e imidazol (16,3 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (125 ml), se le añadió gota a gota una solución de cloruro de *t*-butildimetilsililo (30,5 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (82,5 ml) en un baño de agua fría. La mezcla se elevó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después se añadió etanol (1,25 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml), se añadieron a la misma hexano (200 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó. Las dos fases se separaron, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M (100 ml), agua (100 ml x dos veces), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y una solución salina saturada (100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró para obtener un compuesto del título (68,4 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,75 (acetato de etilo: hexano = 1:4);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,05-4,9 (m, 1H), 4,7-4,6 (m, 1H), 4,25-4,0 (m, 1H), 4,0-3,75 (m, 1H), 3,56 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,6-3,4 (m, 1H), 2,9-2,0 (m, 6H), 1,9-1,4 (m, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

(Referencia)

Ejemplo 2: (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-ol (compuesto 2)

Una solución del compuesto 1 (68,4 g) en tolueno anhidro (315 ml) se enfrió a aproximadamente -60 °C en un baño de metanol con hielo seco, y después se añadió gota a gota una solución hidruro de diisobutil aluminio/tolueno (0,99 M, 209 ml) durante 33 minutos. La mezcla se agitó durante 2 horas, y después a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota metanol (3,2 ml) a -65 °C durante 3 minutos para detener la reacción. El líquido de reacción se elevó a aproximadamente 0 °C, y después se añadió agua gota a gota en dos partes (18,5 ml + 18 ml) mientras que la mezcla se agitó. A esta se le añadió sulfato sódico anhidro (7,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró con Celite (nombre comercial). El sólido que se retiró por filtración, se lavó con tetrahidrofurano (160 ml) y se concentró para obtener un compuesto del título (70,7 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,60 (acetato de etilo: hexano = 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5,7-5,35 (m, 1H), 5,3-5,0 (a), 4,8-4,55 (m, 2H), 4,3-3,75 (m, 2H), 3,7-3,3 (m, 2H), 2,7-1,4 (m, 12H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

5 (Referencia)

Ejemplo 3: (5Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5S)-2-({[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-5-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo (compuesto 3)

10 A una suspensión de bromuro de (4-carboxibutil)trifenilfosfonio (180,3 g) en tetrahydrofurano anhidro (1370 ml) se le añadió *t*-butóxido potásico (91,4 g) durante 6 minutos, mientras que la mezcla se agitó en un baño de agua. La mezcla se agitó durante 3 horas, y después a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución del compuesto 2 (70,7 g) en tetrahydrofurano anhidro (130 ml) durante 5 minutos. La mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora, después la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (4,2 l) y se añadió una  
15 solución acuosa al 10 % de dihidrato oxálico (aproximadamente 195 ml) para ajustar el pH de 5 a 6. La mezcla de reacción se extrajo (1 l x 3 veces) con un líquido mezcla de hexano (500 ml) y acetato de etilo (500 ml), y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución salina saturada (500 ml). La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro, y después se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto (161,1 g), que se disolvió en acetona (260 ml). A esta solución se le añadieron carbonato potásico (34,0 g) y yoduro de metilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y adicionalmente se sometió a reflujo durante 1 hora. Después de dejarse enfriar a temperatura ambiente, se retiró por filtración un sólido insoluble, y el filtrado se concentró a presión reducida a aproximadamente a 1/2 del volumen original. A esta solución se le añadió agua (750 ml), y la mezcla se extrajo con un líquido mezcla de hexano (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). El extracto se lavó con una solución salina saturada (500 ml), y se lavó con agua y la fase acuosa se combinó, y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (200 ml).  
20 Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para obtener un compuesto del título (79,6 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,76 (acetato de etilo: hexano = 1:1);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5,6-5,3(m, 2H), 4,7-4,65 (m, 1H), 4,25-4,2 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,95-3,3 (m, 7H), 2,4-1,4 (m, 19H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

(Referencia)

35 Ejemplo 4: (5Z)-7-[(1R, 2S, 3R, 5R)-5-acetoxi-2-({[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]-5-heptenoato de metilo (compuesto 4)

Una solución del compuesto 3 (79,6 g) y trifenilfosfina (57,6 g) en tetrahydrofurano anhidro (482 ml) se enfrió a aproximadamente -40 °C en un baño de metanol con hielo seco. A esta solución se le añadió ácido acético (12,6 ml), y  
40 después se añadió gota a gota una solución al 40 % de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (100 ml) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas, después la mezcla de reacción se vertió en agua (1600 ml), se añadió una solución mezcla de hexano (550 ml) y acetato de etilo (550 ml) y la mezcla se agitó. Las dos fases se separaron, y después la fase orgánica se lavó con agua (540 ml) y una solución salina saturada (540 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) para obtener un compuesto del título (69,7 g) que tenía los  
45 siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,70 (acetato de etilo: hexano = 1:4);

50 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,4-7,1 (m, 4H), 6,0-5,8 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 16, 8 Hz, 1H), 5,4-5,25 (m, 2H), 4,7-4,6 (m, 4H), 4,5-4,4 (m, 3H), 4,0-3,85 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 19, 10 Hz, 1H), 2,65-2,5 (m, 6H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,0-1,6 (m, 5H).

(Referencia)

55 Ejemplo 5: (6R)-6-{2-[(1R, 2S, 3R, 5R)-2-({[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-5-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]-1-yodoetil}tetrahydro-2H-piran-2-ona (compuesto de alta polaridad: compuesto 5a) (6S)-6-{2-[(1R, 2S, 3R, 5R)-2-({[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi}metil)-5-hidroxi-3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]-1-yodoetil}tetrahydro-2H-piran-2-ona (compuesto baja polaridad: compuesto 5b)

60 A una solución del compuesto 4 (34,9 g) en tetrahydrofurano (140 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (140 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a -4 °C en un baño de metanol con hielo, y después a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 M (111 ml) durante 12 minutos mientras la mezcla se mantenía a 2 °C o menos (pH de 5 a 6). El baño de refrigeración se cambió a un baño de hielo, y a la mezcla de reacción se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (28,5 g) y yodo (17,5 g), y la mezcla se agitó. Después de 2 horas, se añadió yodo (34,2 g),  
65 la mezcla se agitó adicionalmente durante 2,5 horas y después se añadió una solución acuosa al 5 % de tiosulfato

sódico (1380 ml). Cuando el color del yodo desapareció principalmente, se añadió acetato de etilo (600 ml), la mezcla se agitó y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y una solución salina saturada (150 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1 → 5:6) para obtener los compuestos del título que tienen los siguientes valores de propiedades físicas (8,0 g del compuesto de baja polaridad; 20,8 g del compuesto de alta polaridad).

Compuesto de alta polaridad (compuesto 5a)

10 TLC: Fr 0,45 (acetato de etilo: hexano = 1:1);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,65-4,5 (m, 2H), 4,25-3,6 (m, 5H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,7-2,2 (m, 3H), 2,2-1,5 (m, 16H), 0,95 (s, 9H), 0,12 y 0,11 (cada uno son s, 3H).

Compuesto de baja polaridad (compuesto 5b)

15 TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo: hexano = 1:1);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,65-4,55 (m, 1H), 4,4-3,6 (m, 6H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,7-2,25 (m, 3H), 2,1-1,5 (m, 16H), 0,93 (s, 9H), 0,12 y 0,10 (cada uno son s, 3H).

20 (Referencia)

Ejemplo 6: (6R)-6-{{(1R, 2S, 3R, 5R)-2-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil}-5-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil}etil}tetrahidro-2H-piran-2-ona (compuesto 6)

25 A una solución del compuesto 5a (41,8 g) en benceno anhidro (195 ml) se le añadieron hidruro de tri-n-butilestaño (18,5 ml) y azobis(isobutironitrilo) (198 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de dejarse enfriar, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1 → 2:3) para obtener un compuesto del título (29,9 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

30 TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo: hexano = 2:1);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,65-4,5 (m, 1H), 4,3-3,8 (m, 4H), 3,7-3,4 (m, 3H), 2,65-2,35 (m, 2H), 2,0-1,4 (m, 17H), 0,90 (s, 9H), 0,10 y 0,09 (cada uno son s, 3H).

35 (Referencia)

Ejemplo 7: (5R)-7-[(1R, 2S, 3R, 5R)-2-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil]-5-hidroxi-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]-5-hidroxiheptanoato de metilo (compuesto 7)

40 A una solución del compuesto 6 (33,2 g) en metanol anhidro (306 ml) se le añadió trietilamina (25,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de dejarse enfriar, la mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con tolueno (dos veces) para obtener un compuesto del título (38,0 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

45 TLC: Fr 0,62 (acetato de etilo: diclorometano = 2:1);  
RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,65-4,5 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 3H), 3,7-3,4 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,0-1,4 (m, 18H), 0,90 (s, 9H), 0,09 y 0,08 (cada uno son s, 3H).

(Referencia)

50 Ejemplo 8: (5R)-7-[(1R, 2S, 3R, 5R)-2-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil]-5-[(metilsulfonil)oxi]-3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)ciclopentil]-5-[(metilsulfonil)oxi] heptanoato de metilo (compuesto 8)

55 Una solución del compuesto 7 (38,0 g) y trietilamina (44 ml) en diclorometano anhidro (323 ml) se enfrió a aproximadamente -60 °C en un baño de metanol con hielo seco y se añadió gota a gota cloruro de mesilo (15 ml) durante aproximadamente 20 minutos. El baño se cambió a un baño de hielo, la mezcla se agitó durante 2 horas, y después se añadió la mezcla de reacción a agua fría (600 ml) y se extrajo con una solución mezcla de hexano (600 ml) y acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M (290 ml) y una solución salina saturada (300 ml x 3 veces), se secó con sulfato sódico anhidro y después se concentró para obtener un compuesto del título (44,7 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

60 TLC: Fr 0,82 (acetato de etilo: diclorometano = 2:1).

Ejemplo 9: 4-[(2S, 4aR, 5S, 6R, 7aS)-5-((dimetil(2-metil-2-propanil)silil)oxi)metil]-6-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi) octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de metilo (compuesto 9)

65 Un n-hidrato de hidrosulfito sódico al 70 % (14,9 g) se añadió a metanol (123 ml), y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 15 minutos, de modo que el n-hidrato de hidrosulfito sódico se disolvió principalmente. A esta se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (15,9 g) y una solución del compuesto 8 (44,7 g) en metanol (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después a 50 °C durante 10 horas, y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. A partir de entonces, la mezcla se elevó a 60 °C, se agitó durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió a agua fría (1200 ml) y se extrajo con una solución mezcla de hexano (600 ml) y acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con agua (300 ml) y una solución salina saturada (300 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 20:1) para obtener un compuesto del título (13,7 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,60 (acetato de etilo: hexano = 1:4);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4,65-4,6 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,4 (m, 3H), 3,1-2,9 (m, 1H), 2,85-2,7 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 3H), 2,1-1,4 (m, 16H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Ejemplo 10: 4-[(2S, 4aR, 5S, 6R, 7aS)-5-(hidroximetil)-6-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de metilo (compuesto 10)

A una solución del compuesto 9 (7,3 g) en tetrahydrofurano (74 ml) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M/tetrahydrofurano (27 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo (380 ml), se lavó con agua (740 ml) y una solución salina saturada (380 ml). Además la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1). El compuesto resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: acetato de etilo = 4:1 → acetato de etilo) para obtener un compuesto del título (3,24 g) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,28 (acetato de etilo: hexano = 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,23-2,19 (m, 17 H), 2,24-2,40 (m, 3 H), 2,69-2,82 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 3,44-3,73 (m, 6 H), 3,82-4,07 (m, 2 H), 4,55-4,74 (m, 1 H).

Ejemplo 11: 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-formil-6-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de metilo (compuesto 11)

El compuesto 10 (200 mg) se disolvió en acetato de etilo (1,7 ml) y dimetilsulfóxido (0,84 ml), se añadió diisopropiletilamina (0,39 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trióxido de azufre-piridina (256 mg), y la mezcla se agitó durante 10 minutos, después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró para obtener un compuesto del título (200 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,51 (acetato de etilo: hexano = 1:1).

Ejemplo 12: 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E)-3-oxo-4-fenoxi-1-buten-1-il]-6-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidrociclopenta [b]tiopiran-2-il]butanoato de metilo (compuesto 12)

A una solución de (2-oxo-3-fenoxipropil)fosfonato de dimetilo (194 mg) en tetrahydrofurano anhidro (2,7 ml) se le añadió hidruro sódico (24,8 mg) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A esto se le añadió gota a gota una solución del compuesto 11 (200 mg) en tetrahydrofurano anhidro (2 ml) y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió ácido acético en una pequeña cantidad, y el líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con agua y una solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró para obtener un compuesto del título (250 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

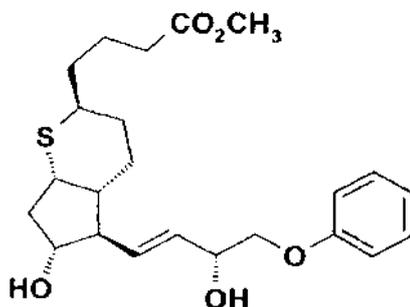
TLC: Fr 0,61 (acetato de etilo: hexano = 1:1).

Ejemplo 13: 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]-6-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de metilo (compuesto 13)

El compuesto 12 (250 mg) y (R)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (solución de tolueno 1 M; 0,135 ml) se disolvieron en tetrahydrofurano anhidro (1 ml), y se añadió un complejo borano 1 M-tetrahydrofurano (0,323 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió metanol y la mezcla se agitó durante varios minutos. Este líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo. Esta solución se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua y una solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró para obtener un compuesto del título (220 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,47 (acetato de etilo: hexano = 1:1).

Ejemplo 14: 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo (compuesto 14)



5 El compuesto 13 (220 mg) se disolvió en metanol (1,1 ml), se añadió un monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (20 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. El residuo obtenido por concentración del líquido de la reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:1 → acetato de etilo) para obtener un compuesto del título (82 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,62 ((acetato de etilo));

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,35-1,96 (m, 11 H), 2,09-2,17 (m, 1 H), 2,28-2,47 (m, 3 H), 2,65-2,79 (m, 1 H), 3,27-3,36 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,82-3,94 (m, 1 H), 3,94-4,19 (m, 3 H), 4,48-4,60 (m, 1 H), 5,66 (dd, J = 15,37, 5,67 Hz, 1 H), 5,78 (dd, J = 15,37, 8,42 Hz, 1 H), 6,85-7,04 (m, 3 H), 7,20-7,38 (m, 2 H).

Ejemplo 14 (1) a Ejemplo 14 (3)

20 Usando el compuesto 5a, o usando el compuesto 5b en lugar de los mismos en el Ejemplo 6 y usando [2-oxo-3-(feniloxi)propil]fosfonato de dimetilo, o usando (2-oxo-4-fenilbutil)fosfonato de dimetilo en lugar de los mismos en el Ejemplo 12, se realizaron las mismas operaciones que las del Ejemplo 6 → Ejemplo 7 → Ejemplo 8 → Ejemplo 9 → Ejemplo 10 → Ejemplo 11 → Ejemplo 12 → Ejemplo 13 → Ejemplo 14 para obtener los siguientes compuestos.

25 Ejemplo 14 (1): 4-{{(2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo (compuesto 14 (1))

TLC: Fr 0,20 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,39-1,99 (m, 13 H), 2,25-2,50 (m, 4 H), 2,60-2,79 (m, 3 H), 2,85-3,01 (m, 1 H), 3,33-3,44 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,93-4,05 (m, 1 H), 4,07-4,18 (m, 1 H), 5,51 (dd, J = 15,37, 8,42 Hz, 1 H), 5,63 (dd, J = 15,37, 6,40 Hz, 1 H), 7,11-7,33 (m, 5 H).

Ejemplo 14 (2): 4-{{(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo (compuesto 14 (2))

35 TLC: Fr 0,19 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

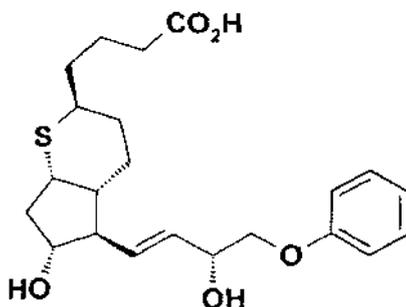
RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,33-2,10 (m, 14 H), 2,27-2,47 (m, 3 H), 2,59-2,78 (m, 4 H), 3,22-3,38 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,88-4,01 (m, 1 H), 4,05-4,19 (m, 1 H), 5,46-5,70 (m, 2 H), 7,08-7,34 (m, 5 H).

40 Ejemplo 14 (3): 4-{{(2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo (compuesto 14 (3))

TLC: Fr 0,61 ((acetato de etilo));

45 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,37-1,94 (m, 11 H), 2,23-2,50 (m, 4 H), 2,62-2,76 (m, 1 H), 2,90-3,04 (m, 1 H), 3,36-3,44 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,82-3,94 (m, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 4,48-4,60 (m, 1 H), 5,61-5,82 (m, 2 H), 6,87-7,01 (m, 3 H), 7,22-7,34 (m, 2 H).

Ejemplo 15: ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15)



5 El compuesto 14 (6,9 mg) se disolvió en metanol (0,4 ml), se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico acuoso (0,1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico diluido al líquido de reacción y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución salina saturada y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El residuo obtenido por  
10 concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano: metanol =100:1 → 10:1) para obtener un compuesto del título (4,8 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,41 (cloroformo :metanol = 9:1);

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,36-2,12 (m, 12 H), 2,31-2,46 (m, 3 H), 2,65-2,79 (m, 2 H), 3,27-3,37 (m, 1 H), 3,84-3,95 (m, 1 H), 3,96-4,06 (m, 2 H), 4,49-4,59 (m, 1 H), 5,67 (dd, J = 15,92, 5,67 Hz, 1 H), 5,79 (dd, J = 15,92, 7,87 Hz, 1 H), 6,88-7,03 (m, 3 H), 7,23-7,36 (m, 2 H).

Ejemplo 15 (1) a Ejemplo 15 (20)

20 Usando los compuestos 14(1) a (3) o un éster correspondiente éster en lugar del compuesto 14, se realizaron las mismas operaciones que las del el Ejemplo 15 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 15 (1): ácido 4-((2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (1))

25 TLC: Fr 0,25 (cloroformo :metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,42-2,01 (m, 13 H), 2,27-2,54 (m, 4 H), 2,62-2,81 (m, 3 H), 2,87-3,03 (m, 1 H), 3,34-3,43 (m, 1 H), 3,94-4,05 (m, 1 H), 4,06-4,19 (m, 1 H), 5,52 (dd, J = 15,37, 8,42 Hz, 1 H), 5,64 (dd, J = 15,37, 6,40 Hz, 1 H), 7,08-7,38 (m, 5 H).

30 Ejemplo 15 (2): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (2))

35 TLC: Fr 0,25 (cloroformo :metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,28-2,14 (m, 14 H), 2,31-2,48 (m, 3 H), 2,62-2,81 (m, 4 H), 3,25-3,38 (m, 1 H), 3,91-4,03 (m, 1 H), 4,07-4,19 (m, 1 H), 5,47-5,72 (m, 2 H), 7,12-7,37 (m, 5 H).

40 Ejemplo 15 (3): ácido 4-((2R, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (3))

45 TLC: Fr 0,34 ((acetato de etilo));

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,40-1,66 (m, 7 H), 1,67-1,94 (m, 6 H), 2,29-2,49 (m, 3 H), 2,63-2,77 (m, 1 H), 2,90-3,05 (m, 1 H), 3,35-3,44 (m, 1 H), 3,85-3,94 (m, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 4,49-4,59 (m, 1 H), 5,62-5,71 (m, 1 H), 5,71-5,80 (m, 1 H), 6,86-7,01 (m, 3 H), 7,22-7,34 (m, 2 H).

Ejemplo 15 (4): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi-octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (4))

50 TLC: Fr 0,37 (diclorometano: metanol=10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,18-1,93 (m, 11 H), 1,95-2,13 (m, 1 H), 2,24-2,54 (m, 3 H), 2,62-2,81 (m, 2 H), 3,19-3,44 (m, 1 H), 3,78-3,91 (m, 1 H), 3,91-4,04 (m, 2 H), 4,45-4,58 (m, 1 H), 5,58-5,70 (m, 1 H), 5,70-5,87 (m, 1 H), 6,76-6,91 (m, 2 H), 6,91-7,04 (m, 2 H).

Ejemplo 15 (5): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxioc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (5))

TLC: Fr 0,37 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,15-1,93 (m, 11 H), 1,96-2,17 (m, 1 H), 2,31-2,51 (m, 3 H), 2,66-2,82 (m, 2 H), 3,23-3,37 (m, 1 H), 3,79-4,08 (m, 3 H), 4,47-4,61 (m, 1 H), 5,59-5,71 (m, 1 H), 5,72-5,84 (m, 1 H), 6,74-6,86 (m, 1 H), 6,87-7,01 (m, 2 H), 7,19 (t, J = 8,05 Hz, 1 H).

Ejemplo 15 (6): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]oc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (6))

TLC: Fr 0,42 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,12-2,16 (m, 10 H), 2,28-2,49 (m, 6 H), 2,64-2,82 (m, 2 H), 3,25-3,36 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 9,33, 7,87 Hz, 3 H), 3,92-4,05 (m, 2 H), 4,43-4,61 (m, 1 H), 5,52-5,72 (m, 1 H), 5,72-5,86 (m, 1 H), 6,61-6,85 (m, 3 H), 7,17 (t, J = 7,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 15 (7): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxioc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (7))

TLC: Fr 0,36 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13-1,93 (m, 11 H), 1,96-2,14 (m, 1 H), 2,27-2,49 (m, 3 H), 2,60-2,81 (m, 2 H), 3,31 (c, J = 5,67 Hz, 1 H), 3,80-4,18 (m, 3 H), 4,43-4,66 (m, 1 H), 5,58-5,72 (m, 1 H), 5,72-5,95 (m, 1 H), 6,75-7,20 (m, 4 H).

Ejemplo 15 (8): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxioc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (8))

TLC: Fr 0,36 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,17-2,11 (m, 12 H), 2,24-2,55 (m, 3 H), 2,59-2,82 (m, 2 H), 3,31 (c, J = 5,61 Hz, 1 H), 3,73-4,11 (m, 3 H), 4,46-4,60 (m, 1 H), 5,59-5,86 (m, 2 H), 6,52-6,85 (m, 3 H), 7,08-7,33 (m, 1 H).

Ejemplo 15 (9): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]oc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (9))

TLC: Fr 0,46 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04-2,18 (m, 12 H), 2,23-2,51 (m, 3 H), 2,59-2,81 (m, 2 H), 3,24-3,41 (m, 1 H), 3,86-4,14 (m, 3 H), 4,41-4,72 (m, 1 H), 5,56-5,73 (m, 1 H), 5,74-5,92 (m, 1 H), 6,99-7,19 (m, 2 H), 7,20-7,32 (m, 1 H), 7,40 (t, J = 8,05 Hz, 1 H).

Ejemplo 15 (10): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]oc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (10))

TLC: Fr 0,46 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,15-2,23 (m, 12 H), 2,29-2,49 (m, 3 H), 2,59-2,78 (m, 2 H), 3,21-3,40 (m, 1 H), 3,80-4,21 (m, 6 H), 4,44-4,61 (m, 1 H), 5,54-5,68 (m, 1 H), 5,68-5,85 (m, 1 H), 6,84-7,02 (m, 4 H).

Ejemplo 15 (11): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]oc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (11))

TLC: Fr 0,46 (diclorometano: metanol = 10:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,03-2,16 (m, 12 H), 2,24-2,49 (m, 3 H), 2,59-2,92 (m, 2 H), 3,30 (c, J = 5,73 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,83-3,91 (m, 1 H), 3,93-4,09 (m, 2 H), 4,44-4,66 (m, 1 H), 5,54-5,93 (m, 2 H), 6,29-6,59 (m, 3 H), 7,18 (t, J = 8,14 Hz, 1 H).

Ejemplo 15 (12): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]oc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (12))

TLC: Fr 0,36 (diclorometano: metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,10-1,94 (m, 11 H), 1,95-2,12 (m, 1 H), 2,28-2,53 (m, 3 H), 2,62-2,81 (m, 2 H), 3,24-3,36 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,78-3,86 (m, 1 H), 3,89-4,15 (m, 2 H), 4,37-4,61 (m, 1 H), 5,46-5,70 (m, 1 H), 5,70-5,93 (m, 1 H), 6,57-6,96 (m, 4 H).

Ejemplo 15 (13): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]oc-tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (13))

TLC: Fr 0,32 (diclorometano: metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,16-2,16 (m, 12 H), 2,24 (s, 3 H), 2,31-2,51 (m, 3 H), 2,60-2,83 (m, 2 H), 3,32 (c, J = 5,55 Hz, 1 H),

3,85-3,95 (m, 1 H), 3,97-4,10 (m, 2 H), 4,49-4,63 (m, 1 H), 5,60-5,92 (m, 2 H), 6,76-6,99 (m, 2 H), 7,10-7,21 (m, 2 H).

5 Ejemplo 15 (14): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (14))

TLC: Fr 0,34 (diclorometano: metanol = 9:1);

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,29-1,91 (m, 11 H), 1,94-2,11 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,32-2,47 (m, 3 H), 2,62-2,84 (m, 2 H), 3,23-3,35 (m, 1 H), 3,64-3,89 (m, 1 H), 3,90-4,11 (m, 2 H), 4,38-4,60 (m, 1 H), 5,53-5,70 (m, 1 H), 5,71-5,86 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 8,05 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 8,05 Hz, 2 H).

Ejemplo 15 (15): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (15))

15 TLC: Fr 0,36 (diclorometano: metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,04-2,14 (m, 12 H), 2,29-2,56 (m, 3 H), 2,61-2,78 (m, 2 H), 3,19-3,44 (m, 1 H), 3,75-3,91 (m, 1 H), 3,91-4,11 (m, 2 H), 4,42-4,60 (m, 1 H), 5,57-5,70 (m, 1 H), 5,72-5,89 (m, 1 H), 6,81-6,88 (m, 2 H), 7,14-7,27 (m, 2 H).

20 Ejemplo 15 (16): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(2-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (16))

TLC: Fr 0,48 (diclorometano: metanol = 9:1);

25 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,14-1,92 (m, 11 H), 1,93-2,15 (m, 1 H), 2,31-2,49 (m, 3 H), 2,63-2,79 (m, 2 H), 3,30 (c, J = 5,61 Hz, 1 H), 3,82-4,20 (m, 3 H), 4,50-4,63 (m, 1 H), 5,56-5,70 (m, 1 H), 5,72-5,84 (m, 1 H), 6,82-6,99 (m, 2 H), 7,17-7,24 (m, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,14, 1,19 Hz, 1 H).

Ejemplo 15 (17): ácido 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (17))

30 TLC: Fr 0,48 (diclorometano: metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,18-1,94 (m, 11 H), 1,94-2,17 (m, 1 H), 2,30-2,47 (m, 3 H), 2,64-2,83 (m, 2 H), 3,24-3,37 (m, 1 H), 3,85-4,16 (m, 3 H), 4,48-4,59 (m, 1 H), 5,54-5,72 (m, 1 H), 5,73-5,88 (m, 1 H), 6,88-7,09 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 7,68 Hz, 1 H).

35 Ejemplo 15 (18): ácido 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (18))

TLC: Fr 0,48 (diclorometano: metanol = 9:1);

40 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,20-1,94 (m, 11 H), 1,95-2,19 (m, 1 H), 2,28-2,50 (m, 3 H), 2,62-2,83 (m, 2 H), 3,16-3,43 (m, 1 H), 3,80-4,13 (m, 3 H), 4,44-4,63 (m, 1 H), 5,59-5,71 (m, 1 H), 5,72-5,91 (m, 1 H), 6,97 (d, J = 8,60 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,60 Hz, 2 H).

45 Ejemplo 15 (19): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(feniltio)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (19))

TLC: Fr 0,48 (diclorometano: metanol = 9:1);

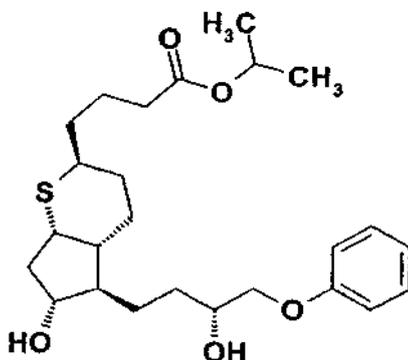
50 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13-1,94 (m, 11 H), 1,93-2,13 (m, 1 H), 2,27-2,48 (m, 3 H), 2,57-2,80 (m, 2 H), 2,90-3,07 (m, 1 H), 3,08-3,23 (m, 1 H), 3,27 (c, J = 5,43 Hz, 1 H), 3,85-3,99 (m, 1 H), 4,10-4,27 (m, 1 H), 5,31-5,74 (m, 2 H), 7,02-7,51 (m, 5 H).

Ejemplo 15 (20): ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico (compuesto 15 (20))

55 TLC: Fr 0,48 (diclorometano: metanol = 9:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,34-2,15 (m, 17 H), 2,21-2,34 (m, 1 H), 2,39 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 2,64-2,84 (m, 1 H), 3,12-3,31 (m, 1 H), 3,69-4,25 (m, 4 H), 6,79-7,10 (m, 3 H), 7,21-7,45 (m, 2 H).

Ejemplo 16: 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-((3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoato de 2-propanilo (compuesto 16)



5 En la atmósfera de argón, se añadieron carbonato de cesio (68 mg) y yoduro de isopropilo (0,016 ml) a una solución del compuesto 15 (20) (42,8 mg) en dimetilformamida (0,4 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 90 minutos. Esta se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con agua dos veces y después con una solución salina saturada una vez. La mezcla se secó con sulfato de magnesio anhidro y después se concentró.  
10 El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para obtener un compuesto del título (34 mg) que tenía los siguientes valores de propiedades físicas.

TLC: Fr 0,57 (hexano: acetato de etilo = 1:2)

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,36-2,11 (m, 15 H), 2,14-2,53 (m, 5 H), 2,65-2,81 (m, 1 H), 3,19 (c, J = 6,10 Hz, 1 H), 3,65-4,34 (m, 4 H), 5,00 (tt, J = 6,27 Hz, 1 H), 6,65-7,06 (m, 3 H), 7,21-7,40 (m, 2 H).

Ejemplo 16 (1) a Ejemplo 16 (9)

20 Usando un ácido carboxílico correspondiente en lugar del compuesto 15 (20), se realizaron las mismas operaciones que las del Ejemplo 16 para obtener los siguientes compuestos.

Ejemplo 16 (1): 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-((1E, 3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (1))

25 TLC: Fr 0,41 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,23 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,33-1,92 (m, 9 H), 1,95-2,21 (m, 2 H), 2,24-2,33 (m, 2 H), 2,33-2,43 (m, 1 H), 2,45 (d, J = 3,48 Hz, 1 H), 2,63-2,84 (m, 2 H), 3,26-3,38 (m, 1 H), 3,82-3,95 (m, 1 H), 3,95-4,07 (m, 2 H), 4,46-4,65 (m, 1 H), 4,93-5,07 (m, 1 H), 5,57-5,71 (m, 1 H), 5,71-5,85 (m, 1 H), 6,82-7,03 (m, 3 H), 7,21-7,34 (m, 2 H).

30 Ejemplo 16 (2): 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-((1E, 3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-6-hidroxi)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (2))

35 TLC: Fr 0,40 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,22 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,35-1,89 (m, 9 H), 1,90-2,14 (m, 1 H), 2,19-2,58 (m, 4 H), 2,61-2,84 (m, 3 H), 3,18-3,34 (m, 1 H), 3,83-3,92 (m, 1 H), 3,92-4,05 (m, 2 H), 4,43-4,64 (m, 1 H), 4,91-5,09 (m, J = 6,27, 6,27, 6,27, 6,27 Hz, 1 H), 5,59-5,69 (m, 1 H), 5,70-5,82 (m, 1 H), 6,80 (ddd, J = 8,37, 2,42, 0,91 Hz, 1 H), 6,88-7,02 (m, 2 H), 7,19 (t, J = 8,05 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 16 (3): 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-((1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (3))

TLC: Fr 0,43 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

45 RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,23 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,34-2,11 (m, 10 H), 2,20-2,49 (m, 7 H), 2,53-2,81 (m, 3 H), 3,22-3,41 (m, 1 H), 3,77-3,94 (m, 1 H), 3,91-4,08 (m, 2 H), 4,31-4,61 (m, 1 H), 4,82-5,09 (m, 1 H), 5,49-5,70 (m, 1 H), 5,71-5,95 (m, 1 H), 6,49-6,87 (m, 3 H), 7,16 (t, J = 7,78 Hz, 1 H).

Ejemplo 16 (4): 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-((1E, 3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il)-6-hidroxi)octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (4))

50 TLC: Fr 0,33 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,23 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,33-1,95 (m, 9 H), 1,96-2,08 (m, 1 H), 2,21-2,46 (m, 4 H), 2,49-2,57 (m, 1 H), 2,65-2,85 (m, 2 H), 3,23-3,42 (m, 1 H), 3,78-3,93 (m, 1 H), 3,93-4,08 (m, 2 H), 4,42-4,67 (m, 1 H), 4,85-5,15 (m, 1 H), 5,47-5,71 (m, 1 H), 5,73-6,03 (m, 1 H), 6,49-6,95 (m, 3 H), 7,03-7,27 (m, 1 H).

Ejemplo 16 (5): 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-5-[(1E, 3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi-octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (5))

TLC: Fr 0,41 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,34-1,94 (m, 9 H), 1,97-2,11 (m, 1 H), 2,20-2,47 (m, 4 H), 2,55-2,86 (m, 3 H), 3,32 (c, J = 5,85 Hz, 1 H), 3,74-4,05 (m, 3 H), 4,47-4,57 (m, 1 H), 4,90-5,15 (m, 1 H), 5,52-5,71 (m, 1 H), 5,71-5,88 (m, 1 H), 6,81-6,91 (m, 2 H), 6,93-7,06 (m, 2 H).

Ejemplo 16 (6): 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (6))

TLC: Fr 0,32 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,35-1,91 (m, 9 H), 1,93-2,09 (m, 1 H), 2,18-2,55 (m, 4 H), 2,57-2,82 (m, 3 H), 3,22-3,36 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,82-3,90 (m, 1 H), 3,92-4,07 (m, 2 H), 4,45-4,55 (m, 1 H), 4,88-5,08 (m, 1 H), 5,59-5,69 (m, 1 H), 5,70-5,82 (m, 1 H), 6,29-6,58 (m, 3 H), 7,17 (t, J = 8,14 Hz, 1 H).

Ejemplo 16 (7): 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (7))

TLC: Fr 0,26 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (d, J = 6,40 Hz, 6 H), 1,34-1,91 (m, 9 H), 1,93-2,09 (m, 1 H), 2,21-2,51 (m, 4 H), 2,62-2,77 (m, 2 H), 3,16-3,42 (m, 2 H), 3,90 (dd, 5 H), 4,06 (dd, J = 9,88, 3,11 Hz, 1 H), 4,44-4,58 (m, 1 H), 4,92-5,08 (m, 1 H), 5,49-5,67 (m, 1 H), 5,68-5,88 (m, 1 H), 6,79-7,11 (m, 4 H).

Ejemplo 16 (8): 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-(feniltio)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (8))

TLC: Fr 0,46 (hexano: acetato de etilo = 1:3);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (d, J = 6,40 Hz, 6 H), 1,32-1,89 (m, 9 H), 1,93-2,09 (m, 1 H), 2,17-2,45 (m, 3 H), 2,49-2,79 (m, 3 H), 2,79-3,05 (m, 2 H), 3,09-3,18 (m, 1 H), 3,22-3,35 (m, 1 H), 3,83-4,04 (m, 1 H), 4,11-4,25 (m, 1 H), 4,87-5,15 (m, 1 H), 5,49-5,68 (m, 2 H), 7,16-7,26 (m, 1 H), 7,28-7,33 (m, 2 H), 7,35-7,48 (m, 2 H).

Ejemplo 16 (9): 4-[(2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo (compuesto 16 (9))

TLC: Fr 0,54 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,23 (d, J = 6,22 Hz, 6 H), 1,38-1,91 (m, 9 H), 1,95-2,11 (m, 1 H), 2,20-2,48 (m, 4 H), 2,50-2,59 (m, 1 H), 2,62-2,83 (m, 2 H), 3,25-3,39 (m, 1 H), 3,85-4,14 (m, 3 H), 4,48-4,64 (m, 1 H), 4,91-5,08 (m, J = 6,27, 6,27, 6,27, 6,27 Hz, 1 H), 5,61-5,72 (m, 1 H), 5,74-5,87 (m, 1 H), 6,97-7,17 (m, 2 H), 7,18-7,29 (m, 1 H), 7,39 (t, J = 8,05 Hz, 1 H).

[Ejemplo experimental farmacológico]

(1) Prueba in vitro

(1-1) Medición de la actividad agonista en diversos receptores prostanoideos de ratón

Usando células CHO (FP-CHO, EP2-CHO, EP4-CHO y IP-CHO, respectivamente) en la que se expresaron por la fuerza diversos receptores prostanoideos de ratón, respectivamente, se estudió la actividad agonista de los compuestos de prueba en diversos receptores prostanoideos empleando una concentración de calcio intracelular respecto a FP, y un AMP cíclico intracelular (en el sucesivo en el presente documento, abreviado como AMPc) con respecto a la cantidad de producción de IP, EP2 y EP4 como un índice.

<Tratamiento del compuesto>

El compuesto de prueba y la sustancia de control (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub> e iroprost) se disolvieron con dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución de 10 mmol/l. Respecto a la solución preparada de 10 mmol/l, tras su uso, la solución de 10 mmol/l se descongeló, se diluyó escalonadamente usando DMSO y se diluyó con una solución tampón para la medición o una solución tampón para la medición 2, que se sometió a un experimento.

<Cultivo de células>

Las células que expresan a la fuerza diversos receptores prostanoideos de ratón se cultivaron a 37 °C en presencia de CO<sub>2</sub> al 5 % usando un medio α-MEM (Sigma) (para cultivar FP-CHO, EP2-CHO y EP4-CHO) que contiene inactivado (56 °C, 30 minutos) el 9,8 % de vol. de FBS dializado (Invitrogen) y penicilina-estreptomina-glutamina (GIBCO-BRL), o α-MEM que contiene ácido nucleico (Sigma) (para cultivar IP-CHO) que contiene inactivado (56 °C, 30 minutos) el

9,8 % de vol. de FBS dializado (Invitrogen) y penicilina-estreptomicina-glutamina (Invitrogen). El subcultivo se realizó mediante el siguiente método.

El medio se retiró, y se lavó una vez con una solución salina fisiológica tamponada con fosfato que no contenía  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Se añadió una cantidad adecuada de tripsina-EDTA (Invitrogen), esta se incubó a 37 °C durante aproximadamente 3 minutos, las células se desprendieron, y un medio que tiene un volumen que es 10 veces un volumen de tripsina-EDTA se añadió para detener una reacción enzimática. Después de retirarse las células (120 g) en un tubo de centrifugación, y se centrifugaron a temperatura ambiente durante 3 minutos, el sobrenadante se retiró. Las células se suspendieron en una cantidad adecuada de un medio y se sembraron en un matraz de cultivo.

(1-2) Medición de la actividad agonista FP (medición de la concentración de calcio intracelular)

Respecto a FP-CHO, mediante el mismo método como el del subcultivo, las células se desprendieron y se suspendieron y, antes de dos días de la medición, la suspensión se pipeteó en una placa de UV de 96 pocillos, de manera que el número de células por pocillo se convirtió en  $1,0 \times 10^4$  y se cultivaron a 37 °C en presencia de  $\text{CO}_2$  al 5 %. En el día de la medición, después de que se retirará el medio de cada pocillo de la placa de UV de 96 pocillos, cada pocillo se lavó una vez con una solución salina fisiológica tamponada con fosfato que no contenía  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . A cada pocillo se le añadieron A cada pocillo se le añadieron 100  $\mu\text{l}$  de un medio que contenía 5  $\mu\text{mol/l}$  de fura 2-AM (DOJINDO), 2,5 mmol/l de Probenecid (Sigma), 20  $\mu\text{mol/l}$  de indometacina (Sigma) y 10 mmol/l de HEPES (Invitrogen), y esta se incubó durante aproximadamente 60 minutos en un incubador de  $\text{CO}_2$ . Después de la finalización de la incubación, el medio se retiró, y este se lavó con una solución tampón para la medición (solución salina equilibrada de Hank) (Invitrogen) que contenía el 0,1 % de p/v de albumina de suero bovino, 2  $\mu\text{mol/l}$  de indometacina, 2,5 mmol/l de Probenecid y 20 mmol/l de HEPES (Invitrogen) dos veces. A cada pocillo se le añadieron 120  $\mu\text{l}$  de una solución tampón para la medición, y esta se dejó en reposo en un lugar oscuro a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se estabilizó, que se sometió a un experimento.

La placa de UV de 96 pocillos se mostró en un fotómetro espectral fluorescente (FDSS-3000, Hamamatsu Photonics K.K.) y se midió una concentración de calcio intracelular. Se añadió una solución tampón para la medición (30  $\mu\text{l}$ ) que contenía un agonista en diversas concentraciones para realizar una reacción. La medición de una concentración de calcio intracelular se realizó por la irradiación de células con luz excitada de 340 nm y 380 nm alternativamente, midiendo una intensidad de fluorescencia a 500 nm y obteniendo una relación de intensidad de fluorescencia de excitación de 2 longitudes de onda.

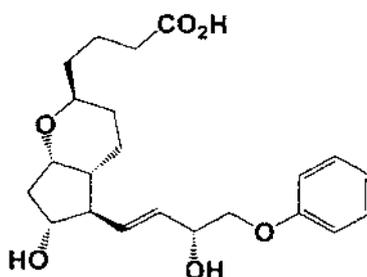
(1-3) Medición de la actividad agonista de EP2, EP4 e IP (medición de la concentración de AMPc)

En el día de la medición, se retiró un medio, y se lavaron una vez EP2-CHO, EP4-CHO e IP-CHO con una solución salina fisiológica tamponada con fosfato que contenía 2 mmol/l de EDTA y que no contenía  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . Se añadió una cantidad adecuada de una solución salina fisiológica tamponada con fosfato que contenía 2 mmol/l de EDTA y que no contenía  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ , esta se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos, se desprendieron células, se recuperaron células (550 g) en un tubo de centrifugado, y se centrifugaron a temperatura ambiente durante 3 minutos y el sobrenadante se retiró. Las células se suspendieron en una cantidad adecuada de una solución tampón para la medición 1 (medio MEM (Invitrogen) que contenía el 1,0 % de p/v de albumina de suero (Sigma) y 2  $\mu\text{mol/l}$  de diclofenac (Sigma)), y se centrifugaron a temperatura ambiente durante 3 minutos a 500 g y el sobrenadante se retiró. Las células se suspendieron en una solución tampón para la medición 2 (medio MEM (Invitrogen) que contenía el 1,0 % de p/v de albumina de suero bovino (Sigma), 2  $\mu\text{mol/l}$  de diclofenac (Sigma) y 1 mmol/l de 3-isobutil-1-metilxantina), y cada 25  $\mu\text{l}$  de la suspensión se dispensó en una media placa de 96 pocillos de modo que el número de células por pocillo se convirtió en  $5,0 \times 10^4$ . Una solución tampón para la medición 2 (25  $\mu\text{l}$ ) que contenía un agonista a diversas concentraciones se añadió para realizar una reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La medición de una concentración de AMPc se realizó usando el kit HTRF HiRange AMPc (CIS bio International). De acuerdo con el protocolo de dos etapas del manual del kit, se añadieron cada 25  $\mu\text{l}$  de AMPc-D2 y Criptasa diluida con un tampón lisis, y este se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la incubación durante 1 hora, la fluorescencia de resolución temporal a 620 nm y 665 nm cuando se excitó a 337 nm se midió usando Analyst GT (Dispositivo molecular), y se obtuvo de este modo una relación (relación de TRF), se calculó una AMPc a partir de una línea de calibración.

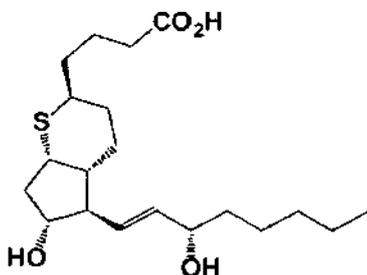
<Resultado>

Usando valores de medición obtenidos a partir del método anterior, se calculó un valor  $\text{CE}_{50}$  como un índice de la actividad agonista del compuesto de la presente invención en los receptores FP de ratón, EP2 de ratón, EP4 de ratón e IP de ratón.

Por ejemplo, los resultados para el compuesto descrito en el Ejemplo 15 y el compuesto del Ejemplo 12, como un compuesto comparativo, se describe en la Bibliografía de Patente 2 que se representa por la siguiente fórmula estructural:



5 (en los sucesivos en el presente documento, abreviado como Compuesto Comparativo A en algunos casos) y ácido 4-((2S, 4aR, 5R, 6R, 7aS)-6-hidroxi-5-[(1E, 3S)-3-hidroxi-1-octen-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il)butanoico que es un cuerpo ópticamente activo (isómero 2S) y ácido carboxílico del compuesto descrito en el Ejemplo 1 (F) descrito en la Bibliografía de Patente 1, que se representan por la siguiente fórmula estructural:



10 (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como Compuesto Comparativo B en algunos casos) como compuestos comparativos se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

|                         | Actividad agonista en diversos receptores prostanoides: valor CE <sub>50</sub> (μmol/l) |       |       |      |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|------|
|                         | FP                                                                                      | EP2   | EP4   | IP   |
| Ejemplo 15              | 0,0034                                                                                  | > 100 | > 100 | 6,1  |
| Compuesto Comparativo A | 0,0011                                                                                  | > 100 | 6,1   | 0,71 |
| Compuesto Comparativo B | 0,0089                                                                                  | 0,022 | 0,38  | 0,89 |

15 A partir de los resultados anteriores, el Compuesto Comparativo A tiene actividad agonista no solo en un receptor FP, pero también en un receptor IP, y el Compuesto Comparativo B tiene actividad agonista en los receptores EP2, EP4 y IP además de actividad agonista en un receptor FP. En contraste, se encontró en el compuesto de la presente invención tiene actividad agonista baja en los receptores EP2, EP4 y IP y tiene actividad agonista selectiva en un receptor FP.

20 (2) Prueba in vivo

Como puede entenderse fácilmente por un experto en la materia, en una prueba in vivo, ya que con respecto a todos los compuestos de prueba, el ácido carboxílico que es un cuerpo activo con mala permeabilidad corneal, se evaluó la acción farmacológica del cuerpo activo mediante la administración de instilación ocular de un compuesto que se ha convertido en un éster, tal como éster etílico, un éster isopropílico. Además, en un grupo de los compuestos de la presente invención, mediante la administración de instilación ocular el cuerpo éster en un animal experimental (conejo, perro) mediante el que se confirma la acción farmacológica a continuación y, después de eso, la medición de la concentración de un fármaco de ácido carboxílico en un humor acuoso, se confirmó que el éster se convierte rápidamente en el ácido carboxílico correspondiente.

(2-1) Acción de reducción de la presión intraocular

Se instilaron vía ocular a un ojo de un perro macho (TOYO Beagle) que se aclimató suficientemente con antecendencia 30 μl del compuesto del Ejemplo 16 (1) que se había ajustado con una base (que contenía tampón citrato a pH 6,5, polisorbato 80 al 0,5 %, propilenglicol al 1 %, cloruro de benzalconio al 0,01 %) al 0,003 % (p/v), respectivamente. El otro ojo no se trató. Como compuesto de control positivo, se usó latanoprost, que es un compuesto conocido.

A partir de entonces, un anestésico de la superficie ocular (gotas oculares Benoxil al 0,4 %, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) se sometió 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 a partir de la instilación ocular. Se midió una presión intraocular usando un tonómetro plano de aplanación neumático (Model 30 Classic, REICHERT). Se calculó una tasa de reducción de presión intraocular (%) mediante la siguiente ecuación.

$$\text{Tasa de reducción de la presión intraocular (\%)} = \frac{\left( \text{valor de la presión intraocular antes de la instilación ocular} - \text{valor de la presión intraocular en cada punto} \right)}{\text{valor de la presión intraocular antes de la instilación ocular}} \times 100$$

Entre los valores medidos en cada punto, el resultado que muestra la acción máxima se muestra en la Tabla 2. La presión intraocular de un perro al que se le administró la instilación ocular del compuesto del Ejemplo 16 (1) exhibió una fuerte acción de reducción de la presión intraocular en comparación con el latanoprost que es un compuesto de control positivo.

[Tabla 2]

| Compuesto      | Dosis de administración (µg/ml) | Número de ejemplos | Tasa máxima de reducción de la presión intraocular (%) |
|----------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| Ejemplo 16 (1) | 30                              | 9                  | 34,2                                                   |
| Latanoprost    | 50                              | 10                 | 25,4                                                   |

(2-2) Evaluación de la propiedad de estimulación ocular y concentración de la proteína del humos acuoso

Se instiló por vía a un ojo izquierdo de conejo macho (NewZealandWhite, de 2,0 a 3,0 kg) 30 µl del compuesto del Ejemplo 16 (1) que se habían ajustado al 0,1 % (p/v) con una base (que contenía tampón citrato a pH 6,5, polisorbato 80 al 0,5 %, propilenglicol al 1 %, cloruro de benzoalconio al 0,01 %), respectivamente. A partir de entonces, se recogió en la cámara anterior humor acuoso después de 0, 1, 2, 4, 6 y 8 horas a partir de la instilación ocular, y se midió una concentración de proteína en el humor. Se usaron como compuestos comparativos, el éster metílico del compuesto del Ejemplo 12 anteriormente mencionado descrito en la Bibliografía de Patente 2 (es decir, el compuesto del Ejemplo 10 descrito en la Bibliografía de Patente 2) (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como Compuesto Comparativo C en algunos casos) y el éster metílico del Compuesto Comparativo B anteriormente mencionado (es decir, el cuerpo ópticamente activo (isómero 2S) del compuesto del Ejemplo 1 (F) descrito en la Bibliografía de Patente 1) (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como el Compuesto D en algunos casos).

La observación del estado general ocular se realizó después de 0, 1,2, 4, 6 y 8 horas a partir de la instilación ocular, y las observaciones visuales de la córnea, iris y conjuntiva se observó de acuerdo con el criterio de determinación del método de Draize. Se evaluó un total de puntos de los puntos de evaluación resultantes de cada elemento (= A<sub>1</sub> X B<sub>1</sub> X 5 + A<sub>2</sub> X 5 + (A<sub>3</sub> + B<sub>3</sub> + C<sub>3</sub>) X 2) como una puntuación de Draize. El criterio de clasificación de la puntuación de Draize se produjo haciendo referencia a "Regarding Referencia Material concerning Basic Idea of Biological Safety Test, Administrative Notice Medical Device Examination n.º 36 fecha 19 de marzo de 2003, Pharmaceutical and Medical Devices Agency". El criterio de clasificación fue como sigue a continuación: Una puntuación de Draize de 0 o más y 5 o menos fue una sustancia no estimulante, 5 o más y 15 o menos fue una sustancia ligeramente estimulante, 15 o más y 30 o menos fue una sustancia estimulante, 30 o más y 60 o menos fue una sustancia estimulante intermedia, 60 o más y 80 o menos fue un intermedio de sustancia fuertemente estimulante, y 80 o más y 110 o menos fue una sustancia fuertemente estimulante.

Respecto a cualquier compuesto de prueba, se administró una dosis de 1000 µg/ml y se evaluó la acción de cada cuerpo activo.

Los resultados se muestran en las siguientes Fig. 1 y Fig. 2. Los Compuestos Comparativos C y D se clasificaron como una sustancia ligeramente estimulante a partir de un máximo de la puntuación Draize, basándose en su actividad agonista en un receptor IP o la actividad agonista en IP, EP2 y EP4. Además, se encontraron ambos compuestos para inducir el efecto secundario en los ojos porque aumentan la concentración de proteína en el humor acuoso. Al contrario, se observó que el compuesto del Ejemplo 16 (1) que es el compuesto de la presente invención no era una sustancia estimulante por la puntuación Draize, y no tenía la acción de aumentar una concentración de proteína en un humor acuoso.

A partir de lo anterior, ya que el compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista baja en los receptores EP2, EP4 e IP, y tiene una actividad agonista selectiva en un receptor FP, se ha sugerido que los efectos secundarios en los ojos pueden evitarse, tales como propiedades de estimulación ocular, tales como hiperemia y aumento de las proteínas del humor acuoso en la actividad agonista del receptor de EP2, EP4 e IP receptor.

## (2-3) Acción de reducción de la presión intraocular en monos a conciencia

Al ojo izquierdo de un mono macho (mono cangrejero) consciente se le administraron por instilación ocular 30 ml de una solución obtenida mediante el ajuste de una sustancia de ensayo usando la misma base que la descrita anteriormente y, a al ojo derecho se le administraron por instilación ocular 30 ml de una solución de solamente una base como un control, respectivamente. Después de la administración se midió la presión intraocular con el periodo de tiempo desde la iniciación de la administración hasta después de 24 horas. Tras la medición de la presión intraocular, se fijó un mono cangrejero en una silla de mono y se anestesió el mono por administración por instilación ocular de un anestésico de la superficie ocular (Benoxil gotas para los ojos 0,4 % Santen Pharmaceutical Co., Ltd.). Después del montaje de un blefarostato (Handaya Co., Ltd.), se midió la presión intraocular de ambos ojos (5 a 8 ejemplos por grupo) utilizando un tonómetro plano de aplanación neumático (Modelo 30 Classic, REICHERT). Se calculó la diferencia de un valor de presión intraocular entre los ojos de control y los ojos a los que se había administrado una sustancia de ensayo como una tasa de reducción de la presión intraocular utilizando la siguiente ecuación, y se evaluó la sostenibilidad de la acción de reducción de presión intraocular utilizando una tasa máxima de disminución de la presión intraocular durante la medición y una tasa de disminución de la presión intraocular después de 24 horas. La dosis de administración de la sustancia de prueba era 10 mg/ml para el Compuesto Comparativo C y 30 mg/ml para el Ejemplo 16 (1).

$$\text{Tasa de reducción de la presión intraocular (\%)} = \frac{\left( \text{valor de control de la presión intraocular del ojo} - \text{valor de la presión intraocular de la sustancia de ensayo administrada al ojo} \right)}{\text{valor de control de la presión intraocular del ojo}} \times 100$$

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 3. Se observó que, en el Compuesto Comparativo C, una tasa máxima de reducción de la presión intraocular era insuficiente y, adicionalmente, la tasa de reducción se redujo a menos del 10 % después de 24 horas, y la acción de reducción de presión intraocular no puede mantenerse suficientemente. Al contrario, se observó que todos los compuestos de la presente invención son compuestos que tienen una tasa máxima de reducción de presión intracelular, y puede mantener una tasa de reducción de presión intraocular de aproximadamente el 20 % o más incluso después de 24 horas y tienen una fuerte y sostenible acción de reducción de la presión ocular.

[Tabla 3]

| Compuesto               | Número de ejemplos | Tasa máxima de reducción de la presión intraocular (%) | Tasa de reducción intraocular después de 24 horas (%) |
|-------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Compuesto Comparativo C | 5                  | 13,2 ± 3,2                                             | 7,0 ± 0,9                                             |
| Ejemplo 16 (1)          | 8                  | 25,3 ± 2,4                                             | 23,1 ± 2,7                                            |

A partir de lo anterior, ya que el compuesto de la presente invención tiene una actividad agonista baja en los receptores EP2, EP4 e IP, y tiene una actividad agonista selectiva en un receptor FP, se sugirió que no solo el compuesto tiene permanentemente una fuerte acción de reducción de la presión intraocular, pero también efectos secundarios en los ojos pueden evitarse, tales como propiedades de estimulación ocular, tales como hiperemia y aumento de la proteína del nivel acuoso etc. basándose en los receptores EP2, EP4 e IP de la actividad agonista.

## [Preparación de Ejemplos]

## Preparación del Ejemplo 1

La preparación de los ejemplos representativos de los ejemplos usados en la presente invención se muestra a continuación.

## 1. Gotas oculares

Se prepararon las gotas oculares de acuerdo con la siguiente formulación usando el método de uso general.

Después de la glicerina (2,5 g) y el polisorbato 80 (500 mg) se añadieron a agua estéril purificada, el compuesto (1 mg) del Ejemplo 16 (1) se añadió para disolver, se añadió agua estéril purificada a una cantidad total de 100 ml, y esta se esterilizó por filtración con un filtro de membrana, y se llenaron en un contenedor predeterminado para obtener gotas oculares en la siguiente formulación.

De acuerdo con la misma manera que como se ha descrito anteriormente, pueden prepararse las gotas oculares que contenían 0,1 mg y 0,5 mg del compuesto del Ejemplo 16 (1) en 100 ml. Como alternativa, pueden usarse compuestos de la presente invención en lugar del compuesto del Ejemplo 16 (1).

2. Pomada ocular

Una pomada ocular de la siguiente formulación se preparó usando el método de uso general.

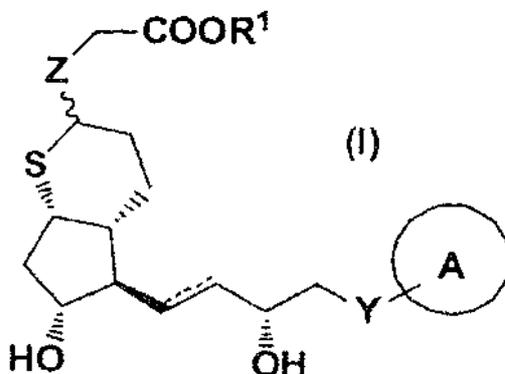
- 5 Una parafina líquida y una vaselina de color blanco se esterilizaron por calor de antemano. Después de amasar suficientemente el compuesto (1 mg) del Ejemplo 16 (1) con una parafina líquida (10 g), se añadió una vaselina de color blanco de una cantidad total de 100 g, y los materiales se amasaron suficientemente para obtener una pomada ocular.

10 **Aplicabilidad industrial**

- 15 Ya que el compuesto de la presente invención tiene una fuerte acción de reducción de presión intraocular y, además, no tiene efectos secundarios en los ojos, tales como propiedad de estimulación ocular (hiperemia, turbidez corneal), aumento de proteína en el humor acuoso, es útil como un excelente agente para la prevención y/o el tratamiento del glaucoma.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que Z representa (1)  $-(CH_2)_m-$ , (2)  $-CH_2-O-$  o (3)  $-CH_2-S-$ ;

Y representa (1)  $-O-$ , (2)  $-S-$  o (3)  $-CH_2-$ ;

$R^1$  representa (1) un átomo de hidrógeno o (2) un grupo alquilo C1-6;

un anillo A representa un anillo de benceno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2)  $CF_3$ , (3)  $OCF_3$ , (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo;

m representa un número entero de 1 o 2,

representa un enlace sencillo o un doble enlace,

representa configuración  $\alpha$ ,

representa configuración  $\beta$  y

representa configuración  $\alpha$ , configuración  $\beta$  o una mezcla arbitraria de las mismas, o una sal de las mismas o un solvato de las mismas.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es  $-(CH_2)_m-$  y en el que todos los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos en la reivindicación 1.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que Y es  $-O-$ .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

(1) 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo,

(2) 4-{(2R,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoato de metilo,

(3) ácido 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(4) ácido 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-penten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(5) ácido 4-{(2R,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(6) ácido 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(7) ácido 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(8) ácido 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(9) ácido 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(2-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il}butanoico,

(10) ácido 4-{(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi}octahidrociclo-

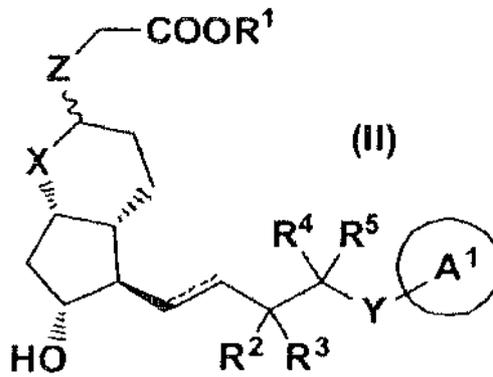
- penta[b]tiopiran-2-il}butanoico,  
 (11) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (12) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-  
 5 ciclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (13) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-  
 ciclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (14) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidro-  
 10 ciclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (15) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(2-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta  
 [b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (16) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(4-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta  
 [b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (17) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(4-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi]octahidrociclopenta  
 15 [b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (18) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(2-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi]octahidrociclopenta  
 [b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (19) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]oc-  
 20 tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (20) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]oc-  
 tahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoico,  
 (21) ácido 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]  
 butanoico,  
 (22) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(3R)-3-hidroxi-4-fenoxibutil]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-il]butanoato  
 25 de 2-propanilo,  
 (23) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-fenoxi-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]tiopiran-2-  
 il]butanoato de 2-propanilo,  
 (24) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[b]ti-  
 30 piran-2-il]butanoato de 2-propanilo,  
 (25) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metilfenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]ti-  
 opiran-2-il]butanoato de 2-propanilo,  
 (26) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(3-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[b]  
 tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo,  
 (27) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-5-[(1E,3R)-4-(4-fluorofenoxi)-3-hidroxi-1-buten-1-il]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[b]  
 35 tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo,  
 (28) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(3-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]  
 tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo,  
 (29) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-(2-metoxifenoxi)-1-buten-1-il]octahidrociclopenta[b]  
 tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo y  
 40 (30) 4-[(2S,4aR,5R,6R,7aS)-6-hidroxi-5-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1-buten-1-il]octahidrociclo-  
 penta[b]tiopiran-2-il]butanoato de 2-propanilo.

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo o un solvato  
 45 del mismo.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 para el uso en la prevención y/o el tratamiento de  
 una enfermedad ocular.

7. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la enfermedad ocular es  
 50 glaucoma, hipertensión ocular, edema macular, degeneración macular, aumento de la fuerza de tracción de la retina y  
 el nervio óptico, miopía, hipermetropía, astigmatismo, ojo seco, desprendimiento de retina, cataratas, aumento de la  
 presión intraocular debido a traumatismo o inflamación, aumento presión intraocular debido a un fármaco o a aumento  
 de la presión intraocular después de una operación.

8. Un agente para el uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad ocular, que comprende un compuesto  
 55 representado por la fórmula (II):



en la que X representa -S-;

un anillo A<sup>1</sup> representa un anillo carbocíclico C3-10 opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) CF<sub>3</sub>, (3) OCF<sub>3</sub>, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo, o un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (1) un átomo de halógeno, (2) CF<sub>3</sub>, (3) OCF<sub>3</sub>, (4) un grupo alcoxi C1-4, (5) un grupo alquilo C1-4, (6) un grupo hidroxilo y (7) un grupo nitrilo;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan cada uno independientemente (1) un átomo de hidrógeno, (2) un grupo alquilo C1-4, (3) un átomo de halógeno o (4) un grupo hidroxilo; y

todos los otros símbolos tienen los mismos significados que los descritos en la reivindicación 1, o una sal del mismo o un solvato del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo o un solvato del mismo para el uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad ocular.

FIG. 1

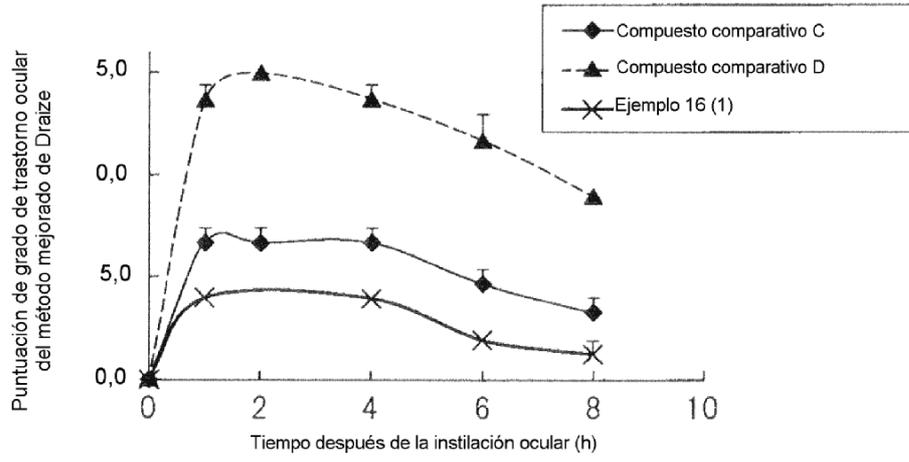


FIG. 2

