

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 788**

51 Int. Cl.:

C07D 277/20 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 211/22 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C08B 37/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2013** **PCT/JP2013/073442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014** **WO14034902**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013** **E 13832178 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017** **EP 2891651**

54 Título: **Sal de amina y cristales de la misma**

30 Prioridad:

31.08.2012 JP 2012191080

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

12.07.2017

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:

TANI, KOUSUKE;
KINOSHITA, AKIHIRO;
HANADA, KEISUKE;
ARATANI, YOSHIYUKI;
NEKADO, TAKAHIRO y
SHIMABUKURO, ATSUSHI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 623 788 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

Sal de amina y cristales de la misma

5 **[Campo técnico]**

La presente invención se refiere a: una sal del ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico o una mezcla diastereomérica de la misma y 4-piperidinametanol; un cristal de la misma; o un clatrato de ciclodextrina de la misma (en lo sucesivo en el presente documento, se denomina a veces como el compuesto de la presente invención): y se refiere a una composición farmacéutica que contiene el mismo.

Con respecto a un síntoma en el que la vejiga no puede estar vacía (vaciado incompleto de la vejiga) resultante de una contracción insuficiente de la micción, se ha propuesto recientemente una nueva terminología de vejiga hipoactiva.

La vejiga hipoactiva está causada por una disfunción de la contracción de la vejiga, es decir, una afección clínica en la que la contractilidad del detrusor de la vejiga está disminuida (debilidad del detrusor) o una combinación de disfunción de relajación uretral (disfunción del paso del tracto urinario inferior), es decir, una afección clínica con relajación insuficiente del esfínter uretral y disfunción de la contracción de la vejiga, que se clasifica en vejiga hipoactiva neurogénica, vejiga hipoactiva miogénica, vejiga hipoactiva inducida por fármacos, vejiga hipoactiva relacionada con la edad, y vejiga hipoactiva inducida por otros factores (por ejemplo, vejiga hipoactiva debido a obstrucción del tracto urinario inferior, infección y estrés, etc.) dependiendo de las causas.

Como un compuesto capaz de tratar la vejiga hipoactiva, se conoce el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, que tiene un efecto de contracción del detrusor de la vejiga y de relajación del esfínter uretral (véase la Bibliografía de Patente 1).

Sin embargo, hasta ahora, ningún documento ha desvelado la sal del ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico y 4-piperidinametanol, los cristales la misma, y el polimorfismo.

[Lista de citas]

[Bibliografía de patente]

[Bibliografía de patente 1] Documento WO2010/143661

[Sumario de la invención]40 **[Problema a resolver por la invención]**

El ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico tiene un fuerte efecto de contracción del detrusor de la vejiga y de relajación del esfínter uretral y es muy útil como un agente terapéutico para la vejiga hipoactiva. Sin embargo, el ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico es una sustancia oleosa amorfa y, por lo tanto, es muy difícil de manejar y es inestable como sustancia farmacológica durante la preparación de una sustancia farmacológica para producir una preparación oral.

Dado que las enfermedades crónicas tales como la vejiga hipoactiva, requieren una administración a largo plazo de un fármaco, se desea un agente terapéutico que tenga, evidentemente, un efecto fuerte, un bajo riesgo de efectos secundarios, y que se puede administrar por vía oral cuando la seguridad y la comodidad de los pacientes se tienen en cuenta.

Cuando se produce una preparación oral para la administración a largo plazo, en particular, la sustancia farmacológica de la misma debe ser estable contra el calor, la humedad o similar, y debe ser segura. Cuando una sustancia farmacológica se puede obtener en una forma estable, tal como una forma de cristal, es altamente ventajosa en cuanto a la estabilidad, almacenamiento a largo plazo, manejabilidad, facilidad de preparación del fármaco o similares. Por consiguiente, la adquisición de un cristal de una sustancia farmacológica que es químicamente estable y segura es un problema crítico para la producción de medicamentos.

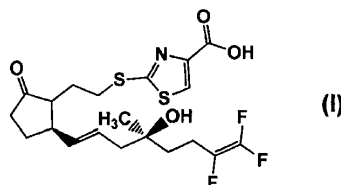
[Medios para resolver el problema]

Los inventores de la presente invención han intentado cristalizar sales del ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico y 25 bases seguras que se han aprobado como medicamentos, incluyendo sales con metales alcalinos (potasio, sodio y similares), sales con

metales alcalinotérreos (calcio, magnesio y similares) y sales con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como trietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, lisina y arginina. Sin embargo, ninguna de las sales se pudo cristalizar. Los inventores de la presente invención examinaron además un gran número de bases de aproximadamente 100 tipos en diversas condiciones para la cristalización, y como resultado, encontraron que la sal del ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico y 4-piperidinametanol puede ser un cristal químicamente estable y seguro. La presente invención se realizó de este modo.

Concretamente, la presente invención se refiere a:

1. Una sal de un compuesto representado por la fórmula (I)



(en la que

representa una configuración α ,

representa una configuración β , y

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria) o una mezcla diastereomérica del mismo y 4-piperidinametanol; un cristal del mismo; o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

2. La sal, el cristal de la misma o el clatrato de ciclodextrina de la misma descrita en el punto 1 anterior, en la que el compuesto representado por la fórmula (I) es ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

3. La sal, el cristal de la misma o el clatrato de ciclodextrina de la misma descrita en el punto 1 anterior, en la que el compuesto representado por la fórmula (I) es una mezcla diastereomérica de ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

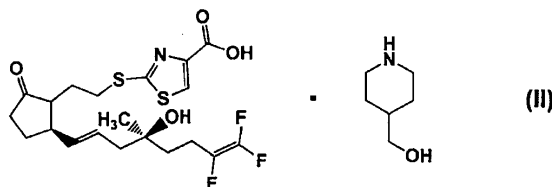
4. La sal, el cristal de la misma o el clatrato de ciclodextrina de la misma descrita en el punto 3 anterior, en la que el diastereómero del ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico es ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

5. 2-[(2-[(1R,5R)-2-Oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, una mezcla diastereomérica del mismo, un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

6. 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

7. Una mezcla de 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol y un diastereómero del mismo: 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, un cristal del mismo, o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

8. Un compuesto representado por la fórmula (II)



(en la que

5

representa una configuración α ,



10

representa una configuración β , y



15

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria), un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

20

9. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 1 a 8 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos en aproximadamente $9,05$, $9,44$, $12,61$, $13,96$ y $18,09^\circ$ en un espectro de difracción de polvo de rayos X;

10. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en el punto 9 anterior que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos en aproximadamente $9,05$, $9,44$, $12,61$, $13,96$, $18,09$, $18,91$, $19,42$, $20,53$, $21,77$, $22,60$, $23,38$ y $24,59^\circ$ en un espectro de difracción de polvo de rayos X;

11. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 1 a 8 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el espectro de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 1;

25

12. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 9 a 11 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene un comienzo de un pico endotérmico a aproximadamente 118°C en calorimetría diferencial de barrido;

13. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 9 a 11 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene el gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la figura 2;

30

14. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 1 a 8 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos en aproximadamente $8,91$, $9,71$, $11,97$, $13,23$ y $15,88^\circ$ en un espectro de difracción de polvo de rayos X;

15. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en el punto 14 anterior que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos en aproximadamente $8,91$, $9,71$, $11,97$, $13,23$, $15,88$, $18,63$, $19,02$, $21,02$, $22,91$ y $23,85^\circ$ en un espectro de difracción de polvo de rayos X;

35

16. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 1 a 8 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el espectro de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 3;

17. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 14 a 16 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene un comienzo de un pico endotérmico a aproximadamente 113°C en calorimetría diferencial de barrido;

40

18. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 14 a 16 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene el gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la figura 4;

45

19. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 1 a 8 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos en aproximadamente $9,11$, $13,43$, $16,16$, $17,77$ y $18,69^\circ$ en un espectro de difracción de polvo de rayos X;

20. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en el punto 19 anterior, que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos en aproximadamente $9,11$, $13,43$, $16,16$, $17,77$, $18,69$, $19,24$, $19,86$, $21,19$, $22,72$ y $24,20^\circ$ en un espectro de difracción de polvo de rayos X;

50

21. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 1 a 8 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene un espectro de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el espectro de difracción de polvo de rayos X mostrado en la figura 5;

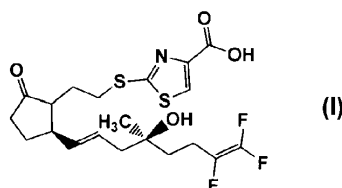
22. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 19 a 21 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene un comienzo de un pico endotérmico a aproximadamente 118°C en calorimetría diferencial de barrido;

55

23. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 19 a 21 anteriores que tiene una forma cristalina que tiene el gráfico de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la figura 6;

24. Una composición farmacéutica que contiene como un principio activo: una sal de un compuesto representado por la fórmula (I)

60



(en la que

5

representa una configuración α ,

10

representa una configuración β , y

15

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria) o una mezcla diastereomérica del mismo y 4-piperidinametanol; un cristal del mismo; o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

20

25. Una composición farmacéutica que contiene el cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo descrito en uno cualquiera de los puntos 9 a 23 anteriores;

26. La composición farmacéutica descrita en los puntos 24 o 25 anteriores, para su uso en la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter uretral;

27. La composición farmacéutica para su uso como se ha descrito en el punto 26 anterior, para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral; y

25

28. La composición farmacéutica para su uso como se ha descrito en el punto 27 anterior, en la que la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral son vejiga hipoactiva.

[Efectos de la invención]

30

Dado que el compuesto de la presente invención es un cristal químicamente muy estable, el compuesto puede almacenarse durante mucho tiempo y es muy útil como una sustancia farmacológica para medicamentos.

35

Además, puesto que el compuesto de la presente invención tiene el efecto de contraer el detrusor de la vejiga y relajar el esfínter uretral, el compuesto mejora la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral, y es eficaz como un agente para prevenir y/o tratar la vejiga hipoactiva. Además, el compuesto es eficaz también como un agente para mejorar diversos síntomas de la vejiga hipoactiva. Por lo tanto, cuando el compuesto de la presente invención, que es un cristal estable, se usa como una sustancia farmacológica y se produce una preparación oral para administración a largo plazo, la preparación puede ser un agente terapéutico altamente eficaz para la vejiga hipoactiva.

40

[Breve descripción de los dibujos]

45

La figura 1 muestra el espectro de difracción de polvo de rayos X de la Forma cristalina A de 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil] etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado a veces como Compuesto 18). El término "Intensidad" en la figura se refiere a la intensidad de difracción.

La figura 2 muestra el gráfico de calorimetría diferencial de barrido de la Forma cristalina A del Compuesto 18.

La figura 3 muestra el espectro de difracción de polvo de rayos X de la Forma cristalina B del Compuesto 18. El término "Intensidad" en la figura se refiere a la intensidad de difracción.

50

La figura 4 muestra el gráfico de calorimetría diferencial de barrido de la Forma cristalina B del Compuesto 18.

La figura 5 muestra el espectro de difracción de polvo de rayos X de la Forma cristalina C del Compuesto 18. El término "Intensidad" en la figura se refiere a la intensidad de difracción.

La figura 6 muestra el gráfico de calorimetría diferencial de barrido de la Forma cristalina C del Compuesto 18.

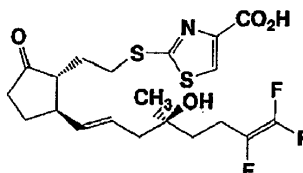
55

[Descripción de las realizaciones]

La presente invención se refiere a

- (1) la sal del ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado a veces como Compuesto 17) y 4-piperidinametanol,
 (2) una sal de un diastereómero del Compuesto 17 y 4-piperidinametanol,
 (3) una sal de una mezcla diastereomérica del Compuesto 17 en una relación arbitraria y 4-piperidinametanol,
 (4) cristales de los puntos (1) a (3) anteriores,
 (5) clatratos de ciclodextrina de los puntos (1) a (4) anteriores, y
 (6) composiciones farmacéuticas que contienen los puntos (1) a (5) anteriores.

El compuesto 17 es un compuesto representado por la siguiente fórmula



y descrito en el Ejemplo 17 del documento WO2010/143661.

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, resulta evidente para los expertos en la técnica que

el símbolo



representa una unión al lado lejano del documento (es decir, configuración α);

el símbolo



representa una unión al frontal del documento (es decir, configuración β); y

el símbolo



representa una configuración α , una configuración β , o una mezcla de las mismas.

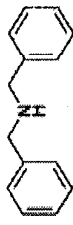
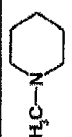
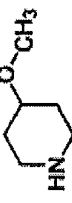
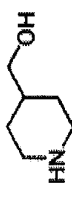
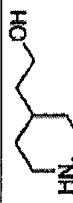
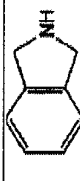
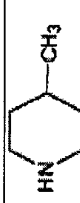
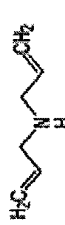
Se prepararon y se examinaron diversas sales del Compuesto 17 para determinar la cristalización mediante el siguiente método.

Concretamente, el Compuesto 17 (10 mg) se disolvió en metanol (200 μ l) y se añadieron diversas bases al mismo. Después, la mezcla se concentró a presión reducida y la se realizó la tritución usando diversos disolventes. Para el examen, se usaron acetato de etilo, metil t-butil éter, n-hexano, y similares como disolventes.

Aunque se realizó un examen para determinar la cristalización usando 100 sales o más, no pudieron obtenerse sólidos cristalinos, excepto para la sal con 4-piperidinametanol. Por ejemplo, las sales con metales alcalinos (potasio, sodio y similares) y sales con metales alcalinotérreos (calcio, magnesio y similares), que han sido aprobadas como medicamentos, y las sales del Compuesto 17 con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, tales como trietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, lisina y arginina, y con 4-piperidinaetanol, 4-metilpiperidina y 4-hidroxipiperidina, que tienen estructuras muy similares a las del 4-piperidinametanol, eran sustancias oleosas amorfas.

Algunos de los resultados se muestran a continuación.

[Tabla 1]

Base homóloga	Estado	Base homóloga	Estado	Base homóloga	Estado
Sodio	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Potasio	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Calcio	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Magnesio	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Trietilamina	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Dietanolamina	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Diciclohexilamina	Oleoso		Oleoso		Sólido cristalino
t-Butilamina	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Lisina	Oleoso		Oleoso		Oleoso
Arginina	Oleoso		Oleoso		Oleoso

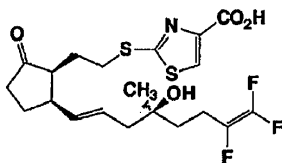
Además, se examinó el polimorfismo de la sal del Compuesto 17 y 4-piperidinametanol. El polimorfismo se confirmó por análisis de difracción de polvo de rayos X, calorimetría diferencial de barrido y termogravimetría. El análisis de difracción de polvo de rayos X, la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría pueden medirse, por ejemplo, en las condiciones descritas en los Ejemplos más adelante.

Como resultado de una extensa investigación realizada por los inventores de la presente invención, se demostró que hay más de un polimorfismo para el Compuesto 18, que es la sal del Compuesto 17 y 4-piperidinametanol. Aunque todos los cristales son estables y preferibles, es preferible entre ellos la Forma cristalina C (la forma cristalina obtenida en el Ejemplo 18(3) en la presente memoria descriptiva).

El compuesto de la presente invención puede convertirse en un clatrato de ciclodextrina usando α -, β - o γ -ciclodextrina, o una mezcla de las mismas, mediante cualquiera de los métodos descritos en las memorias descriptivas de las Publicaciones de Patente Japonesas n.º JP-B-S50-3362, JP-B-S52-31404 y JP-B-S61-52146. Mediante la conversión del clatrato de ciclodextrina, puesto que aumenta la estabilidad y aumenta la solubilidad en agua, el compuesto es conveniente en caso de uso como fármaco. La inclusión del compuesto de la presente invención en ciclodextrina puede determinarse por análisis de calorimetría diferencial de barrido o difracción de polvo de rayos X.

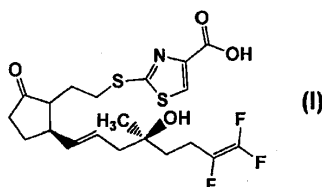
Hay diastereómeros para el Compuesto 17 y el Compuesto 18. Por lo tanto, la presente invención también incluye una sal de un diastereómero del Compuesto 17 y 4-piperidinametanol, una sal de una mezcla diastereomérica del Compuesto 17 en una relación arbitraria y 4-piperidinametanol, diastereómeros del Compuesto 18 y una mezcla diastereomérica del Compuesto 18 en una relación arbitraria.

Existen siete diastereómeros posibles para el Compuesto 17. Un ejemplo de los diastereómeros del Compuesto 17 es el siguiente compuesto, que puede existir con el Compuesto 17 en equilibrio:



ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico (el compuesto descrito en el Ejemplo 20 del documento WO2010/143661). La mezcla diastereomérica del Compuesto 17 se refiere a una mezcla de dos cualesquiera o más tipos seleccionados del Compuesto 17 y los siete diastereómeros del mismo. En la presente invención, como la mezcla diastereomérica del Compuesto 17, son preferibles todas las mezclas diastereoméricas que contengan el Compuesto 17. Sin embargo, es más preferible una mezcla diastereomérica que contenga el Compuesto 17 y ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico, y es particularmente preferible una mezcla del Compuesto 17 y ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico.

El Compuesto 17, ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico, o una mezcla del mismo, se representa a veces por la fórmula (I) a continuación.



(En la fórmula

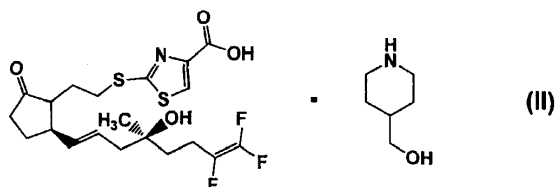
representa una configuración α ,

representa una configuración β , y

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria).

Ha siete posibles diastereómeros para el Compuesto 18. Un ejemplo de los diastereómeros del Compuesto 18 es 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, que puede existir con el Compuesto 18 en equilibrio. La mezcla diastereomérica del Compuesto 18 se refiere a una mezcla de dos cualesquiera o más tipos seleccionados del Compuesto 18 y los siete diastereómeros del mismo. En la presente invención, como la mezcla diastereomérica del Compuesto 18, son preferibles todas las mezclas diastereoméricas que contengan el Compuesto 18. Sin embargo, es más preferible una mezcla diastereomérica que contiene el Compuesto 18 y 2-[(2-[(1S, 5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, y es particularmente preferible una mezcla del Compuesto 18 y 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol.

El Compuesto 18, 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, o una mezcla del mismo, se representa a veces por la fórmula (II) a continuación.



(En la fórmula,

representa una configuración α ,

representa una configuración β , y

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria).

Además, el compuesto representado por la fórmula (II) se describe a veces como piperidin-4-ilmetanol 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metilocta-1,7-dien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato.

Aquí, aunque el porcentaje de exceso diastereomérico del Compuesto 17 o el Compuesto 18 no se limita particularmente, el porcentaje es preferiblemente del 60 al 100 % de e.d., más preferiblemente del 60 al 99,9 % de e.d., y particularmente preferiblemente del 80 al 99 % de e.d.

Además, la mezcla diastereomérica del Compuesto 17 o el Compuesto 18 en una relación arbitraria es preferiblemente una mezcla en la que el porcentaje del Compuesto 17 o el Compuesto 18 es del 80 % o más, y del 99,9 % o menos de toda la mezcla, y preferiblemente además una mezcla en la que el porcentaje del Compuesto 17 o el Compuesto 18 es del 90 % o más y del 99 % o menos de toda la mezcla.

Además, es preferible una mezcla en la que la relación del Compuesto 17:diastereómero es de aproximadamente 9:1. Además, es preferible una mezcla en la que la relación del Compuesto 18:diastereómero es de aproximadamente 9:1.

La sal de la mezcla diastereomérica del Compuesto 17 y 4-piperidinametanol puede formar un cristal. Además, el Compuesto 18 puede formar un cristal con los diastereómeros del mismo.

[Métodos de preparación del compuesto de la presente invención]

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse modificando y combinando apropiadamente los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos de la Publicación Internacional n.º WO 2010/143661, Synlett 2002, N.º 1, 239-242 o Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), los métodos mostrados a continuación o los métodos mostrados en los Ejemplos.

[Toxicidad]

El compuesto de la presente invención causa menos efectos secundarios y, por lo tanto, es lo suficientemente seguro para usarlo como un fármaco.

[Aplicaciones para los medicamentos]

Dado que el compuesto de la presente invención actúa sobre los músculos lisos, particularmente el detrusor de la vejiga y el esfínter uretral, para promover la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter uretral, puede mejorar la disfunción de la contracción de la vejiga y la disfunción de relajación uretral, y por lo tanto, es eficaz como un agente para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la vejiga hipoactiva. Además, el compuesto de la presente invención es eficaz como agente para su uso en la mejora de diversos síntomas asociados con la vejiga hipoactiva, por ejemplo, flujo de orina lento, flujo de orina dividido, flujo de orina bloqueado, micción retrasada, pérdida de presión abdominal, sensación de orina residual, incontinencia por exceso de flujo, enuresis y/o gota de orina después de la micción. El compuesto de la presente invención es particularmente eficaz para su uso como agente para mejorar el flujo de orina dividido, el flujo de orina bloqueado, la pérdida de presión abdominal, la sensación de orina residual, la incontinencia por exceso de flujo, la enuresis y/o gota de orina después de orinar.

El compuesto de la presente invención es también eficaz en la prevención y/o el tratamiento de estenosis del canal espinal, espondilosis cervical, enfermedades del sistema nervioso periférico, enfermedades inmunes (esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, reumatismo articular crónico, enfermedades autoinmunes, tales como sistémicas eritematosas, respuestas de rechazo después de trasplante de órgano, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, asma bronquial, inflamación nasal alérgica, inflamación conjuntiva alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria, etc.), muerte de las células nerviosas, dismenorrea, parto prematuro, aborto, calvicie, enfermedades retinianas neurales, tal como glaucoma, disfunción eréctil, artritis, lesión pulmonar, pulmón fibroso, enfisema, bronquitis, enfermedades respiratorias obstructivas crónicas, lesión hepática, hepatitis aguda, cirrosis, choque, nefritis (por ejemplo, nefritis aguda, nefritis crónica, etc.), disfunción renal, pancreatitis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófagos, enfermedad de Still, enfermedad de Kawasaki, lesión por quemadura, enfermedades granulomatosas sistémicas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hipercitoquinemia en diálisis, disfunción multiorgánica, enfermedades óseas (fractura ósea, refractura, fractura intratable, disfunción de la adhesión ósea, falsa articulación, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, espondilitis rígida, metástasis ósea cancerosa, artrosis deformante, descomposición de cartilago óseo en enfermedades similares a las mismas, etc.).

El compuesto de la presente invención, se puede administrar en combinación con otros fármacos como un agente combinado con el fin de 1) complementar y/o potenciar los efectos profilácticos y/o terapéuticos del compuesto, 2) mejorar la farmacocinética y la absorción del compuesto, reduciendo la dosis del compuesto, y/o 3) aliviar los efectos secundarios del compuesto.

Con respecto al agente de combinación del compuesto de la presente invención y otros fármacos, puede administrarse en combinación con otros fármacos en forma de una mezcla en la que los dos ingredientes se mezclan en una preparación o en preparaciones separadas. La administración de los dos ingredientes en preparaciones separadas incluye la administración simultánea y la administración con un intervalo de tiempo. En la administración con un intervalo de tiempo, es posible que el compuesto de la presente invención se administre de antemano y los otros fármacos se administren más tarde, o es posible que los otros fármacos se administren de antemano y el compuesto de la presente invención se administre más tarde, en el que los modos de administración de los dos ingredientes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos de fármacos adecuados para complementar y/o potenciar los efectos del compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, distigmina y neostigmina, etc.) y antagonistas aceptor $\alpha 1$ (por ejemplo, tamsulosina, prazosina, alfuzosina, naftopidilo, urapidilo, etc.).

No hay ninguna limitación particular en la relación en peso del compuesto de la presente invención con respecto a los demás fármacos.

Los otros fármacos pueden ser una combinación de fármacos del mismo tipo o dos o más tipos diferentes.

El otro fármaco para complementar y/o potenciar los efectos del compuesto de la presente invención incluye no sólo fármacos que se encuentran actualmente sino también fármacos que se encontrarán basados en el mecanismo anterior.

- 5 En caso de que se use un agente de combinación del compuesto de la presente invención con los otros fármacos para los propósitos anteriores, se suele administrar de forma sistémica o local, o por vía oral o parenteral.

10 Aunque la dosis puede variar dependiendo del tipo de fármaco y puede depender de la edad, el peso, los síntomas, los efectos terapéuticos previstos, los métodos de administración, el tiempo de tratamiento, etc., el compuesto de la presente invención puede administrarse normalmente por vía oral a una dosis que varía de 1 ng a 100 mg cada vez por un adulto una o varias veces al día o, se puede administrar por vía parenteral a una dosis que varía de 0,1 ng a 10 mg cada vez por un adulto una o varias veces al día o, como alternativa, puede administrarse continuamente por vía intravenosa durante un periodo de 1 a 24 horas por día.

- 15 Puesto que la dosis puede variar dependiendo de las diversas condiciones descritas anteriormente, hay un caso en el que la dosis es suficiente con una cantidad menor que la dosis descrita anteriormente mientras que hay un caso en el que la administración con un alcance mayor que el alcance descrito anteriormente es necesaria.

20 En caso de que se administre el compuesto de la presente invención o el agente de combinación del compuesto de la presente invención y otro fármaco, se pueden usar como preparaciones sólidas internas o preparaciones líquidas internas para administración oral e inyectables, preparaciones externas, supositorios e inhalaciones, etc. para administración parenteral.

- 25 Los ejemplos de preparaciones sólidas internas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

30 Las preparaciones sólidas internas pueden prepararse usando solo uno o más principios activos o mezclando uno o más principios activos con, por ejemplo, un excipiente (lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón, etc.), un aglutinante (hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, metasilicato de alúmina magnesio, etc.), un disgregante (carboximetil celulosa cálcica, etc.), un lubricante (estearato de magnesio, etc.), un estabilizante o un auxiliar de disolución (ácido glutámico, ácido asparagínico, etc.) con formulación por técnicas conocidas en la técnica. Si es necesario, las preparaciones sólidas pueden cubrirse con un agente de revestimiento (por ejemplo, azúcar blanco, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), y pueden cubrirse con dos o más capas. También se incluyen cápsulas de materiales absorbibles, por ejemplo, gelatina.

35 Los ejemplos de preparaciones líquidas internas adecuadas para administración oral incluyen soluciones acuosas farmacéuticamente aceptables, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, jarabes, elixires, etc. En dicha preparación líquida, una o más sustancias activas se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un diluyente que es generalmente utilizado en la técnica (por ejemplo, agua destilada, etanol, una solución mixta de los mismos, etc.).
40 Las preparaciones líquidas pueden contener un agente humectante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un agente edulcorante, un agente saporífero, un agente aromático, un conservante, un agente tamponante, etc.

- 45 Las formulaciones externas para administración parenteral incluyen, por ejemplo, pomadas, geles, cremas, cataplasmas, parches, linimentos, aerosoles, inhalaciones y pulverizaciones. Dicha preparación incluye una o más sustancias activas y se prepara por métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica.

50 Las pomadas se preparan por métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una pomada triturando o fundiendo una o más sustancias activas en una base. La base de la pomada se selecciona de entre las conocidas o comúnmente usadas en la técnica. Los ejemplos de dichas bases de pomada incluyen ácidos grasos superiores y ésteres de ácidos grasos superiores (ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, adipato, miristato, palmitato, estearato, oleato, etc.), ceras (cera de abejas, cera dura, ceresina, etc.), tensioactivos (éter fosfato de polioxietilentalquilo, etc.), alcoholes superiores (cetanol, alcohol estearílico, alcohol cetoestearílico, etc.), aceite de silicona (dimetilpolisiloxano, etc.), hidrocarburos (vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, etc.), glicoles (etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogoles, etc.), aceites vegetales (aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, trementina, etc.), aceites animales (aceite de visón, aceite de huevo, escualeno, etc.), agua, aceleradores de absorción y agentes anti-picor. Estas bases de pomada se pueden usar en solitario o como una mezcla de dos o más de las mismas. Las pomadas pueden incluir además un humectante, un conservante, un estabilizante, un antioxidante, un aroma, etc.

60 Los geles se preparan por métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un gel fundiendo una o más sustancias activas en una base. La base de gel se selecciona de entre las conocidas o comúnmente usadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de gel incluyen alcoholes inferiores (etanol, alcohol isopropílico, etc.), agentes gelificantes (carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa etc.), agentes neutralizantes (trietanolamina, diisopropanolamina, etc.), tensioactivos (monoestearato de

polietilenglicol, etc.), gomas, agua, aceleradores de la absorción y agentes anti-picor. Estas bases de gel se pueden usar en solitario o como una mezcla de dos o más de las mismas. Los geles pueden incluir además un conservante, un antioxidante, un aroma, etc.

Las cremas se preparan por métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una crema gel fundiendo o emulsionando una o más sustancias activas en una base. La base de crema se selecciona de entre las conocidas o comúnmente usadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de crema incluyen ésteres de ácidos grasos superiores, alcoholes inferiores, hidrocarburos, alcoholes polihídricos (propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.), alcoholes superiores (2-hexildecanol, cetanol etc.), emulsionantes, (éteres de polioxietilentalquilo, ésteres de ácidos grasos, etc.), agua, aceleradores de la absorción y agentes anti-picor. Estas bases de crema se pueden usar en solitario o como una mezcla de dos o más de las mismas. Las cremas pueden incluir además un conservante, un antioxidante, un aroma, etc.

Las cataplasmas se preparan por métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una cataplasma fundiendo una o más sustancias activas en una base, amasando, seguido de un recubrimiento uniforme sobre un soporte. La base de cataplasma se selecciona de entre las conocidas o comúnmente usadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de cataplasma incluyen espesantes (por ejemplo, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metilcelulosa, etc.), agentes humectantes (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol, etc.), cargas (caolín, óxido, talco, calcio, magnesio, etc.), agua, solubilizantes, agentes adherentes y agentes anti-picor. Estas bases de cataplasma se pueden usar en solitario o como una mezcla de dos o más de las mismas. Las cataplasmas pueden incluir además un conservante, un antioxidante, un aroma, etc.

Los parches se preparan por métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un parche fundiendo una o más sustancias activas en una base y recubriendo uniformemente la masa fundida sobre un soporte. La base de parche se selecciona de entre las conocidas o comúnmente usadas en la técnica. Los ejemplos de tales bases de parche incluyen bases poliméricas, aceites y grasas, ácidos grasos superiores, espesantes y agentes anti-picor. Estas bases de parche se pueden usar en solitario o como una mezcla de dos o más de las mismas. Los parches pueden incluir además un conservante, un antioxidante, un aroma, etc.

Los linimentos se preparan por métodos conocidos o usados comúnmente en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar un linimento disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en uno o más seleccionados de entre agua, alcoholes (etanol, polietilenglicol, etc.), ácidos grasos superiores, glicerina, jabones, emulsionantes y agentes de suspensión. Los linimentos pueden incluir además un conservante, un antioxidante, un aroma, etc.

Los aerosoles, inhalaciones y pulverizadores pueden contener un estabilizante, tal como bisulfito de sodio o un agente tamponante, por ejemplo, un agente isotónico tal como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico, que da isotonicidad, además de un diluyente que se usa comúnmente en la técnica.

Las preparaciones inyectables para administración parenteral pueden ser, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones y preparaciones inyectables sólidas, que se disuelven o se suspenden en disolventes en uso. Dicha preparación inyectable se utiliza disolviendo, suspendiendo o emulsionando una o más sustancias activas en un disolvente. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua destilada inyectable, solución salina fisiológica, aceites vegetales, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes tales como etanol y combinaciones de los mismos. Las preparaciones inyectables pueden incluir estabilizantes, auxiliares de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido asparagínico, Polysolvate 80®, etc.), agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes calmantes, tampones y conservantes. Las preparaciones inyectables se preparan mediante esterilización o desinfección en etapas finales. Las preparaciones sólidas asépticas, por ejemplo, preparaciones sólidas liofilizadas, también se pueden usar desinfectándose o disolviéndose en agua destilada inyectable aséptica u otros disolventes antes de su uso.

Ejemplos de inhalaciones para administración parenteral incluyen aerosoles, polvos para inhalación o líquidos para inhalación. Los líquidos para inhalación pueden disolverse o suspenderse en agua u otro medio adecuado antes de su uso.

Las inhalaciones se preparan por métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se prepara un líquido para inhalación seleccionando apropiadamente conservantes (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), colorantes, tampones (fosfato sódico, acetato sódico, etc.), agentes isotónicos (cloruro sódico, glicerina concentrada, etc.), espesantes (polímero carboxivinílico, etc.) y absorbentes, dependiendo de la necesidad.

Se prepara un polvo para inhalación seleccionando adecuadamente lubricantes (ácido esteárico, sus sales, etc.), aglutinantes (almidón, dextrina, etc.), excipientes (lactosa, celulosa, etc.), colorantes, conservantes (cloruro de benzalconio, parabeno, etc.) y absorbentes, dependiendo de la necesidad.

Para la administración de líquidos para inhalación, normalmente se usan pulverizadores (atomizadores, nebulizadores). Para la administración de polvos para inhalación, normalmente se usan inhaladores para la administración de fármacos pulverulentos.

- 5 Otras composiciones para administración parenteral incluyen, una o más sustancias activas y son, por ejemplo, supositorios para administración intrarrectal y pesarios para administración intravaginal.

[Ejemplos]

- 10 La presente invención se explicará en detalle mediante los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a los Ejemplos.

Los disolventes entre paréntesis indicaban la porción separada por la cromatografía y TLC representa la elución o desarrollo de los disolventes usados y su relación es una relación en volumen.

- 15 Los datos de RMN son datos de ^1H RMN en 300 MHz a menos que se indique otra cosa.

Los paréntesis en los datos de RMN representan disolventes usados para la medición.

- 20 En la presente memoria descriptiva, la medición de polvo de rayos X, la calorimetría diferencial de barrido y la termogravimetría de un cristal se realizaron en las siguientes condiciones, a menos que se indique específicamente otra cosa.

<Condición de medición para polvo de rayos X>

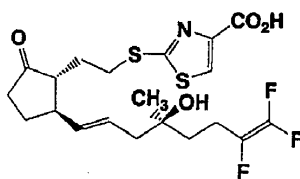
- 25 D8 Discover con GADDS: BRUKER axs
 rayo X: Cu/40 kV, 40 mA, Distancia al detector: 24,920 cm, Periodo de medición: 180 segundos, Detector: Detector Hi-STAR (PSPC bidimensional)

- 30 <Condición de medición para calorimetría diferencial de barrido (DSC)>

- Intervalo de temperatura: 25 a 200 °C
 Velocidad de aumento de la temperatura: 10 °C/min o 5,0 °C/min
 Caudal de gas: N_2 , 40 ml/min o Ar, 40 ml/min
 35 Platillo de muestra: aluminio estándar de 40 μl

Los compuestos usados en el presente documento se nombraron por un programa informático que nombra los compuestos químicos según las Reglas de la IUPAC, ACD/Name Batch (marca registrada), o de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC. Por ejemplo,

40



se denominó como ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

45

[Ejemplos de preparación]

Ejemplo 1: 4,5,5-trifluoro-N-metoxi-N-metil-4-pentenoamida (Compuesto 1)

- 50 Se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (3,5 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (6,9 g) y trietilamina (9,2 ml) a una solución de ácido 4,5,5-trifluoropent-4-enoico (CAS n.º 110003-22-0 (5,0 g)) en una solución de cloruro de metileno (64 ml) en un baño de agua enfriada y la agitación se realizó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo. La solución diluida se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (6,4 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,50 (acetato de etilo:hexano = 1:2);
 RMN (CDCl_3): δ 2,51-2,77(m, 4H), 3,19(s, 3H), 3,69(s, 3H).

60

Ejemplo 2: 6,7,7-Trifluoro-3-oxo-6-heptenoato de etilo (Compuesto 2)

Se añadió lentamente gota a gota acetato de etilo (4,8 ml) a una solución de hexametildisilazida de litio/tetrahidrofurano (1 M, 48 ml) a -78 °C, seguido de agitación durante 30 min. La solución del compuesto 1 (6,4 g) en tetrahidrofurano anhidro (33 ml) se añadió lentamente gota a gota a la solución de reacción a la misma temperatura seguido de agitación durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (30 ml) seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; 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 → 15:1) para obtener el compuesto del título (4,94 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,63 (acetato de etilo:hexano = 1:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,50-2,71 (m, 2H), 2,83 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 4,21 (c, 2H).

Ejemplo 3: 6,7,7-trifluoro-6-hepteno-1,3-diol (Compuesto 3)

Se añadió lentamente gota a gota una solución del compuesto 2 (4,71 g) en terc-butil metil éter (52 ml) a hidruro de boro y litio (1,4 g) en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio en refrigeración con hielo y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato sódico; y se concentró para obtener el compuesto del título (3,87 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,31 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,66-1,83 (m, 4H), 2,17-2,66 (m, 2H), 3,71-4,06 (m, 3H).

Ejemplo 4: 6,7,7-trifluoro-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio]-6-hepten-3-ol (Compuesto 4)

El Compuesto 3 (3,87 g) se disolvió en tolueno (50 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (50 ml), y al mismo se le añadieron bromuro de tetrabutilamonio (700 mg) y cloruro de tosilo (4,10 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (4,60 g), seguido de agitación a 60 °C durante una noche. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con terc-butil metil éter. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato sódico; y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 7:3) para obtener el compuesto del título (5,43 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,37 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

RMN (CDCl₃): δ 1,64-1,83 (m, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,31-2,61 (m, 2H), 3,34-3,88 (m, 3H), 7,46-7,69 (m, 5H).

Ejemplo 5: 6,7,7-trifluoro-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio]-6-hepten-3-ona (Compuesto 5)

Se añadieron bromuro potásico (830 mg), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (199 mg) y una solución acuosa de hipoclorito sódico (10 %, 6,1 ml) a una solución de acetonitrilo (32 ml) del compuesto 4 (2,18 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico a la solución de reacción a la misma temperatura seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (2,17 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

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

RMN (CDCl₃): δ 2,48-2,77 (m, 4H), 3,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 5H).

Ejemplo 6: 6,7,7-trifluoro-3-metil-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio]-6-hepten-3-ol (Compuesto 6)

Se añadió una solución de bromuro de metil magnesio/éter dietílico (3,0 M, 4,2 ml) a una solución en tetrahidrofurano anhidro (22 ml) del compuesto 5 (2,17 g) a -78 °C. La solución mixta se agitó durante 30 min a la misma temperatura y durante 30 min en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; 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 = 7:3) para obtener el compuesto del título (1,88 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,39 (acetato de etilo:hexano = 1:2);

RMN (CDCl₃): δ 1,29 (s, 3H), 1,69-1,92 (m, 2H), 1,99-2,19 (m, 2H), 2,30-2,59 (m, 2H), 3,33-3,67 (m, 2H), 7,42-7,70 (m, 5H).

Ejemplo 7: 6,7,7-trifluoro-3-metil-1-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil]-6-hepten-3-ol (Compuesto 7)

Se añadieron Hexaamonio heptamolibdeno tetrahidrato (318 mg) y peróxido de hidrógeno acuoso (30 %, 1,8 ml) a una solución en metanol (26 ml) del compuesto 6 (1,84 g) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (2,0 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

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

RMN ($CDCl_3$): δ 1,30 (s, 3H), 1,69-1,86(m, 2H), 2,06-2,24(m, 2H), 2,30-2,57(m, 2H), 3,80-4,00(m, 2H), 7,51-7,78(m, 5H).

Ejemplo 8: 1-fenil-5-[(6,7,7-trifluoro-3-metil-3-[(trimetilsilil)oxi]-6-hepten-1-il)sulfonil]-1H-tetrazol (Compuesto 8)

Se añadieron imidazol (524 mg) y cloruro de trimetilsililo (0,79 ml) a una solución del compuesto 7 (2,0 g) en dimetilformamida (11 ml) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; 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 = 9:1) para obtener el compuesto del título (2,16 g) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,72(acetato de etilo:hexano = 1:2);

RMN ($CDCl_3$): δ 0,15(s, 9H), 1,35(s, 3H), 1,66-1,86(m, 2H), 1,96-2,19(m, 2H), 2,25-2,46(m, 2H), 3,74-3,88(m, 2H), 7,56-7,67(m, 3H), 7,68-7,74(m, 2H).

Ejemplo 9: 2-[(2-[(1R,2S,5S)-2-(acetiloxi)-5-formilciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 9)

Se añadieron trietilamina (3,7 ml) y un complejo de trióxido de azufre-piridina (1,7 g) a una solución en dimetilsulfóxido (4,0 ml)/acetato de etilo (8,0 ml) de 2-[(2-[(1R,2S,5S)-2-(acetiloxi)-5-(hidroximetil)ciclopentil] etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (500 mg) (véase el compuesto 7 descrito en el documento de la Publicación Internacional n.º WO 2006/129788) a 10 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (497 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,27(hexano:acetato de etilo=2:1);

RMN ($CDCl_3$): δ 1,32-1,49(m, 3H) 1,78-2,15(m, 9H) 2,35-2,51(m, 1H) 2,69-2,84(m, 1H) 3,10-3,31(m, 2H) 4,32-4,48(m, 2H) 5,29-5,37(m, 1H) 8,02(s, 1H) 9,67(d, J = 2,74 Hz, 1H).

Ejemplo 10: 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-(acetiloxi)-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-metil-4-[(trimetilsilil)oxi]-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto 10)

Se añadió lentamente gota a gota una solución de hexametildisilazida potásica/tolueno (0,5 M, 4,8 ml) a una solución en 1,2-dimetoxietano (8,0 ml) del compuesto 8 (1,13 g) a -78 °C seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió lentamente gota a gota una solución en 1,2-dimetoxietano (5,0 ml) del compuesto 9 (461 mg) a la misma temperatura. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min, la temperatura se elevó a 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; 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 = 8:1) para obtener el compuesto del título (703 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,71 (acetato de etilo:hexano = 1:2);

RMN ($CDCl_3$): δ 0,10(s, 9H), 1,39(t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49-2,48(m, 17H), 3,10-3,40(m, 2H), 4,40(c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,18-5,53(m, 3H), 8,02(s, 1H).

Ejemplo 11: Ácido 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 11)

A una solución en etanol (6,0 ml) del compuesto 10 (703 mg), se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2,4 ml) en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N a la misma temperatura, seguido de agitación durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

con salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (538 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,21 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN (CDCl_3): δ 1,19(s, 3H), 1,32-1,50(m, 2H), 1,61-1,92(m, 4H), 1,94-2,56(m, 8H), 2,81-2,99(m, 1H), 3,49-3,67(m, 1H), 4,56(m, 1H), 5,27-5,62(m, 2H), 8,08(s, 1H).

Ejemplo 12: Ácido 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-(acetiloxi)-5-[(1E)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 12)

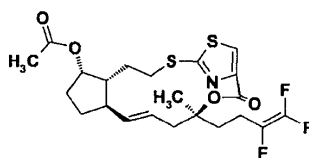
Se añadió ácido acético anhidro (0,33 ml) a una solución en piridina (6,0 ml) del compuesto 11 (538 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (589 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,27 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN (CDCl_3): δ 1,16-1,21(m, 3H), 1,34-2,54(m, 17H), 3,10-3,53(m, 2H), 5,33-5,61(m, 3H), 8,11(s, 1H).

Ejemplo 13:

Acetato de (10S,12E,13aR,16S,16aR)-10-metil-8-oxo-10-(3,4,4-trifluoro-3-buten-1-il)-1,10,11,13a,14,15,16,16a-octahidro-2H,8H-7,4-(azeno)ciclopenta[[1,5,7]oxaditiaciclopentadecin-16-ilo (forma de baja polaridad: compuesto 13A)



Acetato de (10R,12E,13aR,16S,16aR)-10-metil-8-oxo-10-(3,4,4-trifluoro-3-buten-1-il)-1,10,11,13a,14,15,16,16a-octahidro-2H,8H-7,4-(azeno)ciclopenta[[1,5,7]oxaditiaciclopentadecin-16-ilo (forma de alta polaridad: compuesto 13B)

A una solución en tolueno (58 ml) del compuesto 12 (589 mg), se le añadió 4,4-dimetilaminopiridina (567 mg) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 100 °C, y a la misma se le añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,37 ml). Después de agitar durante 15 min, se realizó la refrigeración a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; 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 = 15:1) para obtener los compuestos del título (compuesto 13A: 200 mg, compuesto 13B: 120 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

Compuesto 13A:

TLC: Fr 0,49 (acetato de etilo:hexano = 1:4);

RMN (CDCl_3): δ 1,32-2,22(m, 14H), 2,27-2,50(m, 3H), 2,55-2,75(m, 2H), 2,78-3,00(m, 2H), 3,22-3,40(m, 1H), 5,26-5,35(m, 1H), 5,37-5,50(m, 1H), 5,55-5,71(m, 1H), 7,98(s, 1H).

Compuesto 13B:

TLC: Fr 0,46 (acetato de etilo:hexano = 1:4);

RMN (CDCl_3): δ 1,32-2,61(m, 19H), 2,80-3,01(m, 2H), 3,18-3,32(m, 1H), 5,26-5,36(m, 1H), 5,44-5,69(m, 2H), 7,96(s, 1H).

Ejemplo 14: Ácido 2-[(2-[(1R,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 14)

El Compuesto 13A (200 mg) se disolvió en un disolvente mixto de metanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,62 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (190 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

TLC: Fr 0,21 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN (CDCl_3): δ 1,19(s, 3H), 1,33-1,52(m, 2H), 1,59-2,14(m, 7H), 2,20(d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,25-2,51(m, 3H), 2,81-3,01(m, 1H), 3,50-3,67(m, 1H), 4,51-4,59(m, 1H), 5,31-5,54(m, 2H), 8,07(s, 1H).

5 **Ejemplo 15:** 2-[(2-{(1R,2S,5R)-2-hidroxi-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil}etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 15)

Se añadieron carbonato potásico (340 mg) y yoduro de metilo (0,09 ml) a una solución en dimetilformamida (2,1 ml) del compuesto 14 (190 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; se secó con sulfato sódico anhidro; y se concentró para obtener el compuesto del título (196 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

15 TLC: Fr 0,36 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

RMN (CDCl_3): δ 1,18(s, 3H), 1,29-1,49(m, 2H), 1,53-1,88(m, 4H), 1,91-2,11(m, 3H), 2,19(d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27-2,52(m, 3H), 2,82-2,97(m, 1H), 3,50-3,68(m, 1H), 3,92(s, 3H), 4,42-4,53(m, 1H), 5,30-5,51(m, 2H), 7,98(s, 1H).

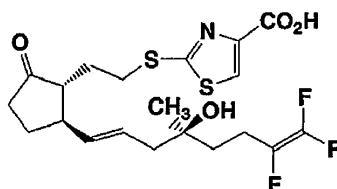
20 **Ejemplo 16:** 2-[(2-{(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil}etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 16)

Se añadieron diisopropiletilamina (0,43 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (196 mg) a una solución en dimetilsulfóxido (1,4 ml)/acetato de etilo (2,8 ml) del compuesto 15 (196 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 15 min. A la solución de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera saturada; 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 = 3:2) para obtener el compuesto del título (152 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas:

30 TLC: Fr 0,45 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

RMN (CDCl_3): δ 1,16(s, 3H), 1,46-2,63(m, 14H), 3,37-3,49(m, 2H), 3,91(s, 3H), 5,45-5,57(m, 1H), 5,61-5,76(m, 1H), 8,01(s, 1H).

Ejemplo 17: Ácido 2-[(2-{(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil}etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 17)

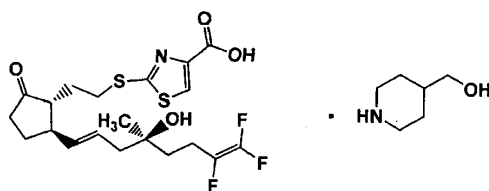


35 El compuesto 16 (152 mg) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml)/agua (1,0 ml), y al mismo se le añadió hidróxido de litio (16,0 mg) en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa al 5 % de hidrogenosulfato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada; 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 → metanol:acetato de etilo = 1:10) para obtener el compuesto del título (127 mg, aceite amorfo y viscoso) que tenía las siguientes propiedades físicas:

45 TLC: Fr 0,20 (acetato de etilo:metanol = 5:1);

RMN (CDCl_3): δ 1,21(s, 3H), 1,55-1,80(m, 3H), 1,88-2,60(m, 11H), 3,37(t, J = 7,50 Hz, 2H), 5,54(dd, J = 14,82, 7,68 Hz, 1H), 5,62-5,76(m, 1H), 8,11(s, 1H).

50 **Ejemplo 18:** 2-[(2-{(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil}etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol (Compuesto 18)



El compuesto 17 (7,0 g) se pesó en un matraz aforado de 300 ml. Después de añadir acetato de etilo (245 ml) en el mismo y disolver el Compuesto 17, se añadió 4-piperidinametanol (1,744 g) y la solución se agitó durante una noche. El cristal de color blanco precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida, y se obtuvo el compuesto del título (8,7 g, cristal en bruto) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Fr 0,18 (cloroformo:metanol:agua = 60:10:1);

RMN (CD₃ OD): δ 1,13 (s, 3H), 1,37-1,52 (m, 2H), 1,62-2,21 (m, 13H), 2,30-2,60 (m, 4H), 2,97 (dt, J = 12,9, 3,0 Hz, 2H), 3,35-3,48 (m, 6H), 5,51 (dd, J = 15,3, 8,1 Hz, 1H), 5,64 (dt, J = 15,3, 6,9 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

A este respecto, se encontró que este compuesto era una mezcla diastereomérica de los datos de RMN anteriores. Además, el compuesto se examinó usando HPLC y el compuesto contenía un diastereómero del Compuesto 18 en una relación de aproximadamente 9:1 (Compuesto 18:diastereómero).

Ejemplo 18(1): Forma cristalina A de 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol

El Compuesto 18 (60 mg) se pesó en un vial de vidrio. Después de añadir t-butil metil éter (300 μ l) e isopropanol (300 μ l) al mismo y disolver el Compuesto 18 con calentamiento a 40 °C, la solución se agitó durante 60 minutos. En el mismo se añadió más cantidad de t-butil metil éter (900 μ l) y la solución se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante seis horas. La suspensión obtenida se agitó adicionalmente a 55 °C durante una noche. La suspensión se recogió por filtración y después se secó a temperatura ambiente a presión reducida, y se obtuvo el compuesto del título (30 mg, cristal). El espectro de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos se muestra en la Tabla 2 y la figura 1 a continuación, y el gráfico de calorimetría diferencial de barrido se muestra en la figura 2. La aparición del pico endotérmico de la Forma cristalina A de Compuesto 18 fue de 118 °C.

[Tabla 2]

Ángulo de difracción	Intensidad relativa
2 θ (°)	%
9,05	78,4
9,44	85,9
12,61	36
13,96	33,6
15,57	24,6
16,82	34,4
17,45	29,5
18,09	66,1
18,91	90,5
19,42	48,2
20,53	100
21,77	62,9
22,60	33
23,38	37,3
24,59	51,2

Ejemplo 18(2): Forma cristalina B de 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol

El compuesto 18 (5,0 g) se pesó en un matraz aforado de 200 ml. Después de añadir acetato de etilo (50 ml) e isopropanol (12,5 ml) en el mismo y disolver el Compuesto 18 con calentamiento a 60 °C, la solución se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0 °C y se agitó durante una noche. La suspensión obtenida se recogió por filtración y después se secó a temperatura ambiente a presión reducida y se obtuvo el compuesto del título (4,6 g, cristal). El espectro de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos se muestra en la Tabla 3 y la figura 3 a continuación, y el gráfico de calorimetría diferencial de barrido se muestra en la figura 4. La aparición del pico endotérmico de la Forma cristalina B del Compuesto 18 fue de 113 °C.

[Tabla 3]

Ángulo de difracción	Intensidad relativa
2 θ (°)	%
8,91	57

9,71	37,9
11,97	22,4
13,23	21,8
14,30	19,6
14,78	20,8
15,88	35,2
16,37	25,7
16,87	31,2
18,26	54,5
18,63	100
19,02	94,7
19,47	52,6
21,02	76
21,72	37,6
22,91	37,1
23,85	58,6

Ejemplo 18(3): Forma cristalina C de 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil)etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol

- 5 El Compuesto 18 (50 mg) se pesó en un recipiente de vidrio. Al mismo se le añadió tetrahidrofurano (50 ml) y el Compuesto 18 se disolvió con calentamiento a 40 °C. Después de dejar en reposo la solución a 5 °C durante 24 horas, el cristal de color blanco precipitado se recogió por filtración y se secó a temperatura ambiente a presión reducida y, por lo tanto, se obtuvo un cristal de siembra (20 mg) de la Forma cristalina C.
- 10 El compuesto 18 (5,0 g) se pesó en un matraz aforado de 200 ml. Después de añadir tetrahidrofurano (50 ml) al mismo y disolver el Compuesto 18 con calentamiento a 45 °C, la solución se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a 0 °C, el cristal de siembra anterior se añadió a la misma y la solución se agitó durante una noche. A la suspensión obtenida se le añadió por goteo n-heptano (25 ml) y la solución se agitó adicionalmente a 0 °C durante cinco horas. Después de elevar la temperatura a temperatura ambiente, la suspensión se recogió por filtración y se secó a temperatura ambiente a presión reducida y se obtuvo el compuesto del título (4,9 g, cristal). El espectro de difracción de polvo de rayos X de los cristales obtenidos se muestra en la Tabla 4 y la figura 5 a continuación, y el gráfico de calorimetría diferencial de barrido se muestra en la figura 6. La aparición del pico endotérmico de la Forma cristalina C del Compuesto 18 fue de 118 °C.

20

[Tabla 4]

Ángulo de difracción	Intensidad relativa
2θ (°)	%
8,12	19,2
9,11	55,6
9,72	22,4
12,06	18,7
13,43	25,9
14,38	23,2
14,97	20,8
16,16	44,8
16,85	26,3
17,77	90
18,69	94,3
19,24	65,8
19,86	53,5
20,81	72,1
21,19	100
22,12	40

22,72	53,5
24,20	79,1

Ejemplo 19: Clatrato de β -ciclodextrina de piperidin-4-ilmetanol 2-[(2-((1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil)etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato (relación molar de la mezcla de 1:8)

El Compuesto 18 (112,5 mg) y β -ciclodextrina (1,8 g) se pesaron y se disolvieron en agua purificada (108 g). Esta solución (18,3 g) se pesó y se distribuyó en viales, cada uno con una cantidad de 600 μ l. Los viales se pusieron en un liofilizador (tipo Triomaster A04: fabricado por Kyowa Vacuum Engineering Co., Ltd) para liofilizar la solución y se obtuvo el compuesto del título.

Los picos obtenidos a partir del Compuesto 18

RMN (D_2O): δ 7,83 (s, 1H), 5,62-5,40 (m, 2H), 3,40-3,15 (m, 6H), 2,83 (dt, J = 3,0, 13,2 Hz, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,40-1,45 (m, 16H), 1,35-1,08 (m, 2H), 1,03 (s, 3H).

Los picos obtenidos a partir de β -ciclodextrina

RMN (D_2O): δ 4,93 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 3,86-3,67 (m, 4H), 3,54-3,40 (m, 2H).

Ejemplo 20: Ensayo de estabilidad química

Con respecto al Compuesto 17 y las Formas cristalinas A, B y C del Compuesto 18, se realizó una prueba de estabilidad química de acuerdo con el método y la condición a continuación.

<Método>

En un tubo de laboratorio, se pesaron aproximadamente 1,5 a 3 mg de un compuesto de ensayo y se almacenó en la condición que se indica a continuación.

Después del almacenamiento, el porcentaje residual (%) de la muestra almacenada en cada condición con respecto al porcentaje de área del componente principal en la muestra almacenada a -20 °C se calculó con usando HPLC. Además, se observó el aspecto a simple vista y se comparó con la muestra almacenada a -20 °C.

<Condición de almacenamiento y tiempo de muestreo>

80 °C: Una semana, dos semanas y un mes

60 °C: Dos semanas y un mes

40 °C: Dos semanas, un mes, dos meses, cuatro meses y seis meses

25 °C-60 % de HR: Dos meses, cuatro meses y seis meses

5 °C: Dos meses, cuatro meses y seis meses

40 °C-75 % de HR (abierto): Dos semanas, un mes, dos meses, cuatro meses y seis meses

25°C-40 % de HR (abierto): Dos semanas, un mes y dos meses

25°C-60 % de HR (abierto): Dos semanas, un mes y dos meses

25°C-75 % de HR (abierto): Dos semanas, un mes y dos meses

2500Lux: 10D, 20D

Las muestras a comparar con las muestras anteriores se almacenaron a -20 °C.

<Análisis por HPLC>

Preparación muestra

Una muestra a evaluar se disolvió en una solución mixta de acetonitrilo/20 mmol/l de KH_2PO_4 ac. (pH 3,0 con H_3PO_4) (1/1) y se preparó una solución de 1,0 mg/ml (concentración en forma de sal).

Condición de análisis

Detector: Absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 215 nm)

Columna: CHIRALCEL OD-3R (150 x 4,6 mm, S-5 μ m)

Temperatura de columna: 25 °C

Fase móvil: Solución A: 20 mmol/l de KH_2PO_4 ac. (pH 3,0 con H_3PO_4), Solución B: CH_3CN

Condición de gradiente: A/B = 70/30 (0 min) $\rightarrow$ 40/60 (75-120 min) $\rightarrow$ 70/30 (120-135 min)

Caudal: 0,5 ml/min

Área de intervalo de medición: 35 minutos

Cantidad cargada: 10 μ l

<Resultados>

Los resultados se muestran a continuación.

5

[Tabla 5]

	Porcentaje residual (%)			
	Compuesto 17	Forma cristalina A	Forma cristalina B	Forma cristalina C
60 °C-un mes	60,4	98,6	98,3	97,9
40 °C-un mes	76,0	99,6	99,6	99,4
40 °C-75 % de HR-un mes	58,6	92,0	92,6	97,5

Durante el almacenamiento en cada condición, los porcentajes residuales del Compuesto 17, que es amorfo, disminuyeron, y el Compuesto 17 era inestable. Por otro lado, los porcentajes residuales del Compuesto 18, que es un sólido cristalino, fueron del 90 % o más en todas las formas cristalinas, y estos compuestos eran químicamente muy estables.

10

[Ejemplos biológicos]

(1) Evaluación de la actividad para contraer el detrusor de la vejiga

15

<Construcción de especímenes sometidos a incisión>

Las ratas se anestesiaron con pentobarbital, seguido de una incisión abdominal para extraer las vejigas y las uretras. Los cuerpos de la vejiga se cortaron en la dirección longitudinal para preparar especímenes en tiras con un tamaño de aproximadamente 10 x 3 mm. Además, cada una de las uretras se cortó también en la dirección longitudinal para preparar especímenes con un tamaño de aproximadamente 10 x 3 mm. Los especímenes preparados se suspendieron en tampón Krebs (37 °C, 5 ml), que se aireó con un gas mixto de O₂ al 95 % y CO₂ al 5 %. Los valores de tensión de los especímenes se midieron utilizando un sistema Magnus equipado con un transductor isométrico y un amplificador, y los valores medidos se registraron en un ordenador a través de un sistema de recogida de datos.

20

25

<Efectos de los compuestos sobre la vejiga>

Los especímenes se suspendieron con una carga de aproximadamente 0,5 g. Más de 1 h más tarde, se añadió cloruro de potasio (100 mmol/l) y se observó la respuesta de contracción máxima. Después del lavado con tampón de Krebs, los especímenes se suspendieron con una carga de aproximadamente 0,5 g para la estabilización. Se añadió una solución de cloruro de potasio (7,5 mmol/l) para inducir la contracción de los especímenes. Después de estabilizar la respuesta de inducción de la contracción, se añadió el compuesto de ensayo de forma acumulativa y se observó la respuesta antes y después del tratamiento con el fármaco. Se calculó el cambio de tensión (%) de un compuesto de ensayo de cada concentración con el ajuste de la contracción evocada por la adición de una solución de cloruro potásico (mg) al 100 %.

30

35

<Resultados>

Los resultados se muestran a continuación.

40

[Tabla 6]

	Cambio de tensión (%)			
	1 nmol/l	10 nmol/l	100 nmol/l	1 µmol/l
Vehículo (n = 5)	0,57	1,12	-2,00	7,69
Compuesto 18 (n = 3)	5,97	54,35	177,91	245,91

El compuesto 18 contrajo el detrusor de la vejiga. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es eficaz para vejiga hipoactiva.

45

[Ejemplos de formulación]

Ejemplo de formulación 1

50

La Forma cristalina C del compuesto 18 (5,0 g), carboximetil celulosa cálcica (20 g), estearato de magnesio (10 g) y celulosa microcristalina (920 g) se mezclaron mediante un método general seguido de compresión para producir 10.000 comprimidos, en los que estaban presentes 0,5 mg del principio activo en cada uno de los comprimidos.

Ejemplo de formulación 2

- 5 La Forma cristalina A del compuesto 18 (2,0 g), manitol (500 g) y agua destilada (10 l) se mezclaron mediante un método general seguido de esterilización por un método general. Se cargó 1 ml de la solución en un vial y se liofilizó por un método general. Se obtuvieron un total de 10.000 viales en los que estaban presentes 0,2 mg del principio activo en cada uno de los viales.

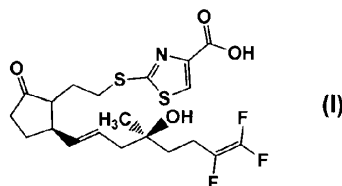
[Aplicabilidad industrial]

- 10 Dado que el compuesto de la presente invención es un cristal químicamente muy estable, el compuesto puede almacenarse durante mucho tiempo y es muy útil como una sustancia farmacológica para medicamentos.

- 15 Además, puesto que el compuesto de la presente invención tiene el efecto de contraer el detrusor de la vejiga y relajar el esfínter uretral, el compuesto mejora la disfunción de la contracción de la vejiga y/o la disfunción de la relajación uretral, y es eficaz como un agente para prevenir y/o tratar la vejiga hipoactiva. Además, el compuesto es eficaz también como un agente para mejorar diversos síntomas de la vejiga hipoactiva. Por lo tanto, cuando el compuesto de la presente invención, que es un cristal estable, se usa como una sustancia farmacológica y se produce una preparación oral para administración a largo plazo, la preparación puede ser un agente terapéutico altamente eficaz para la vejiga hipoactiva.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que

representa una configuración α ,

representa una configuración β , y

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria, o una mezcla diastereomérica del mismo y 4-piperidinametanol, un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

2. La sal, el cristal de la misma o el clatrato de ciclodextrina de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto representado por la fórmula (I) es ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico.

3. La sal, el cristal de la misma o el clatrato de ciclodextrina de la misma de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto representado por la fórmula (I) es una mezcla diastereomérica de ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico.

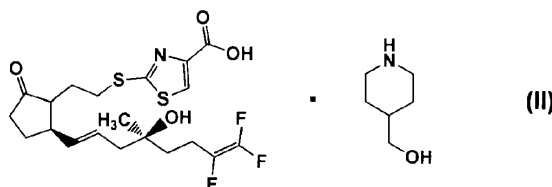
4. La sal, el cristal de la misma o el clatrato de ciclodextrina de la misma de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el diastereómero de ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico es ácido 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico.

5. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, una mezcla diastereomérica del mismo, un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

6. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

7. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla de 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol y un diastereómero del mismo: 2-[(2-[(1S,5R)-2-oxo-5-[(1E,4S)-7,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]ciclopentil]etil]tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de piperidin-4-ilmetanol, un cristal del mismo, o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

8. Una sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto representado por la fórmula (II)



en la que

5

representa una configuración α ,



10

representa una configuración β , y



15

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria, un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

20

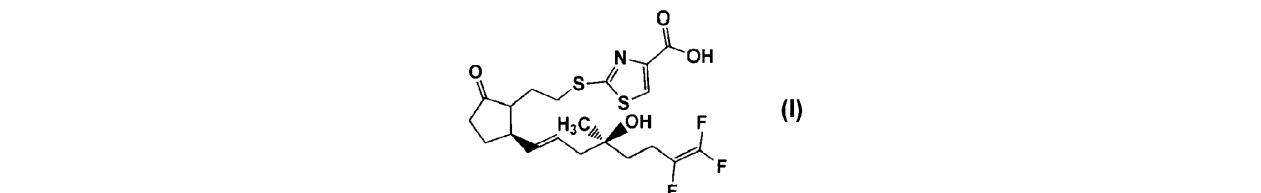
9. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos a 9,05, 9,44, 12,61, 13,96 y 18,09° en un espectro de difracción de polvo de rayos X.

25

10. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos a 8,91, 9,71, 11,97, 13,23 y 15,88° en un espectro de difracción de polvo de rayos X.

30

11. El cristal o el clatrato de ciclodextrina del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que tiene una forma cristalina que tiene picos 2θ al menos a 9,11, 13,43, 16,16, 17,77 y 18,69° en un espectro de difracción de polvo de rayos X.



35

en la que



representa una configuración α ,

40

representa una configuración β , y



45

representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una relación arbitraria, o una mezcla diastereomérica del mismo y 4-piperidinametanol, un cristal del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

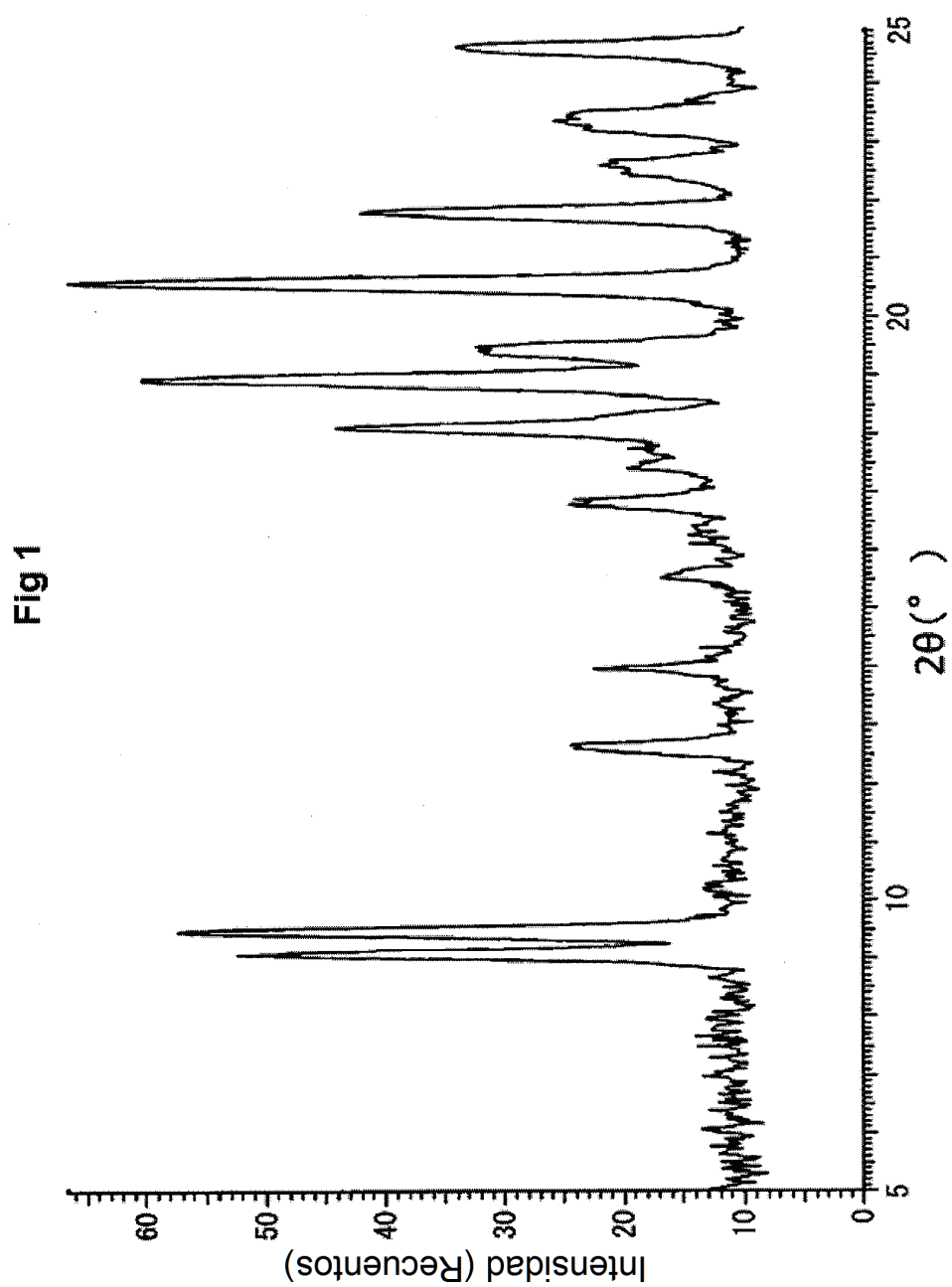
50

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la contracción del detrusor de la vejiga y la relajación del esfínter uretral.

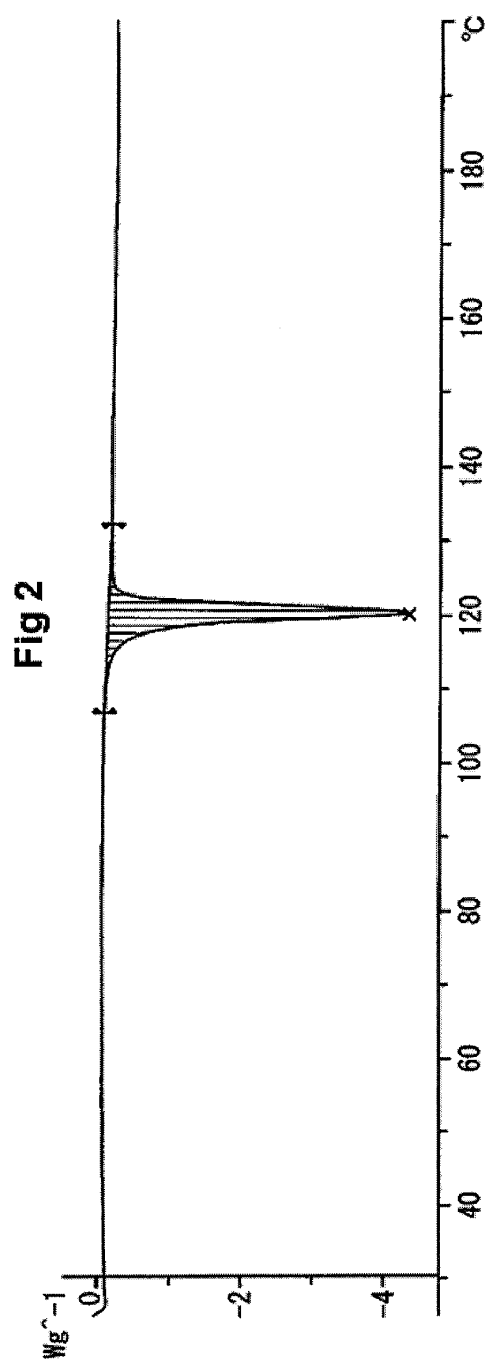
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la prevención, el tratamiento y/o la mejora de la disfunción de la contracción de la vejiga y/o de la disfunción de la relajación uretral.

15. Una sal de un compuesto representado por la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una mezcla diastereomérica del mismo y 4-piperidinametanol; un cristal del mismo; o un clatrato de ciclodextrina del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de vejiga hipoactiva.

[Fig 1]

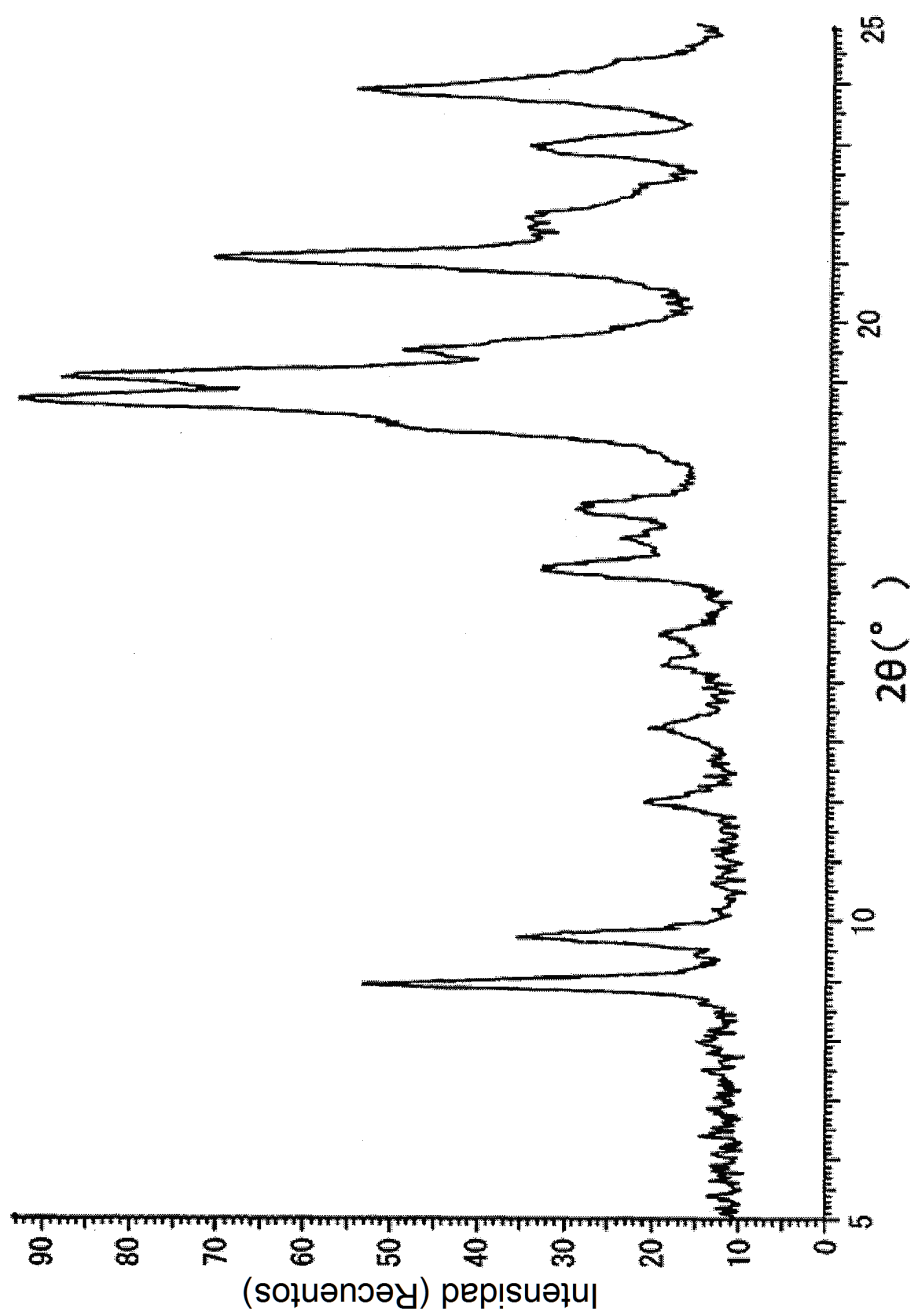


[Fig 2]

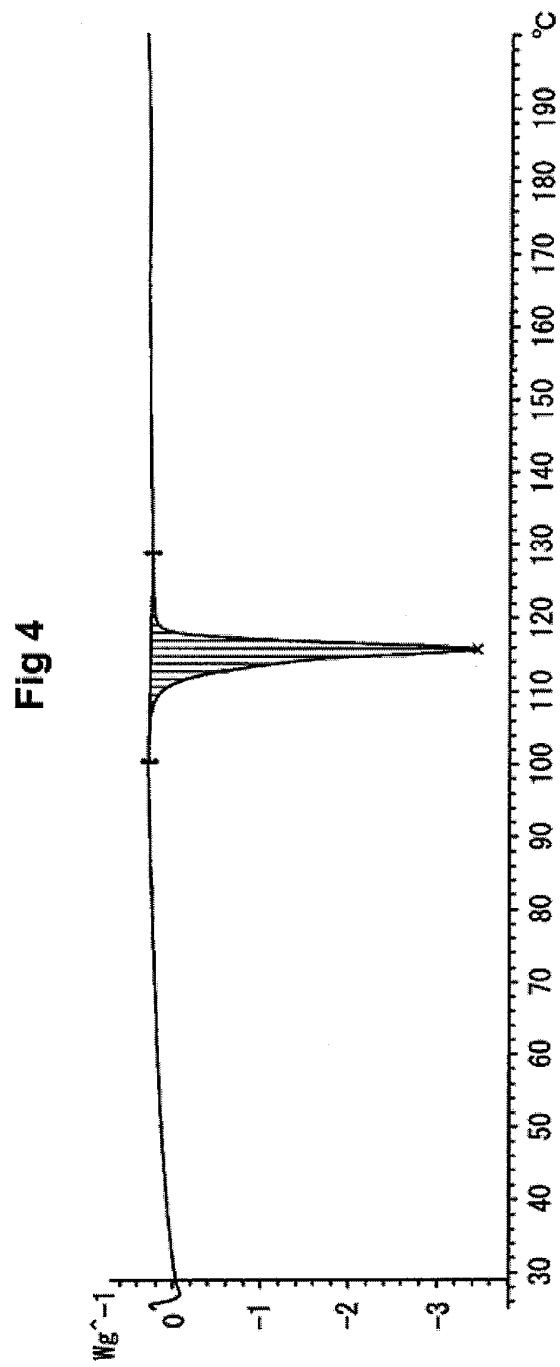


[Fig 3]

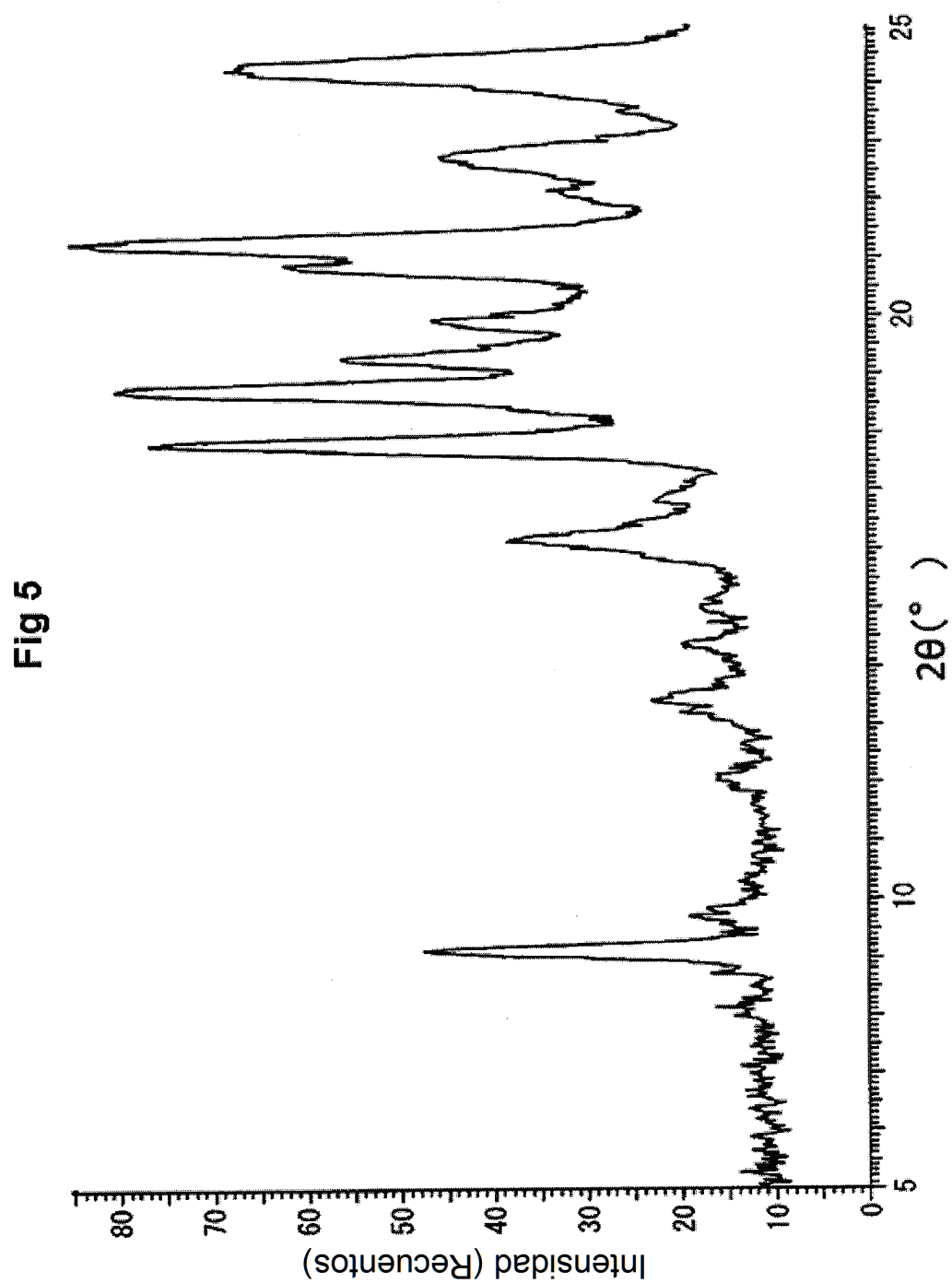
Fig 3



[Fig 4]



[Fig 5]



[Fig 6]

