

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 255**

51 Int. Cl.:

C07D 407/04	(2006.01)	A61P 15/00	(2006.01)
A61K 31/352	(2006.01)	A61P 17/14	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	A61P 19/04	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	A61P 19/08	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01)		
A61P 7/00	(2006.01)		
A61P 11/00	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2015 PCT/JP2015/055523**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15129782**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2015 E 15756097 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3112362**

54 Título: **Compuesto que presenta actividad agonista de EP2 selectiva**

30 Prioridad:

27.02.2014 JP 2014036617

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

10.12.2018

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:

**OGAWA, SEIJI;
WATANABE, TOSHIHIDE;
SUGIMOTO, ISAMU;
TANI, KOUSUKE;
MORIYUKI, KAZUMI;
GOTO, YOSHIKAZU y
YAMANE, SHINSAKU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 693 255 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).

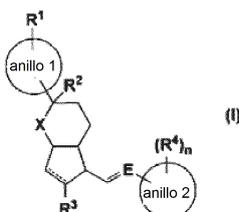
DESCRIPCIÓN

Compuesto que presenta actividad agonista de EP2 selectiva

5 **Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

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

10



(en la que todos los símbolos son como se definen más adelante), una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido (de aquí en adelante, a veces puede abreviarse como "el compuesto de acuerdo con la presente invención").

15

Antecedentes de la técnica

La prostaglandina E2 (de aquí en adelante, abreviada como "PGE2") se conoce como un metabolito de la cascada del araquidonato, y también se sabe que tiene un efecto de protección celular, un efecto oxiótico, un efecto algogénico, un efecto de potenciación del movimiento peristáltico del tracto digestivo, un efecto despertador, un efecto inhibidor de la secreción de ácidos gástricos, un efecto reductor de la presión arterial, un efecto diurético y similares.

20

Los receptores de PGE2 se clasifican en cuatro subtipos que tienen diferentes funciones entre sí, es decir, EP1, EP2, EP3, EP4. La PGE2 tiene una amplia variedad de actividades fisiológicas y, por lo tanto, tiene el problema de que, cuando se usa como un fármaco, puede causar otras acciones no deseadas además de la acción prevista. Por lo tanto, se ha intentado resolver el problema examinando las funciones fisiológicas y los sitios de expresión de los subtipos individuales, y produciendo un compuesto que solo sea eficaz en un subtipo específico, es decir, lo que se denomina un agonista específico del subtipo.

25

30

Por ejemplo, se considera que el receptor de EP2 participa en la inhibición de la producción de TNF- α y en la potenciación de la producción de IL-10, y por lo tanto, el agonista de EP2 selectivo se considera que es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inmunitarias, enfermedades alérgicas, muerte neuronal, dismenorrea, parto prematuro, aborto involuntario, calvicie, enfermedades oculares, disfunción eréctil, artritis, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión hepática, hepatitis aguda, cirrosis, choque, nefritis, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófagos, enfermedad de Still, enfermedad de Kawasaki, lesión por quemadura, enfermedad granulomatosa sistémica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hipercitoquinemia en diálisis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades óseas, lesión del cartílago y otros.

35

40

Mientras tanto, como compuestos que tienen estructuras análogas a la estructura del compuesto de acuerdo con la presente invención, se desvelan agonistas selectivos de FP, por ejemplo, folleto de la publicación internacional n.º 2011/013651 (Documento de patente 1) y folleto de la publicación internacional n.º 2012/102355 (Documento de patente 2); y los derivados de la prostaciclina se desvelan, por ejemplo, en la patente japonesa abierta a inspección pública n.º S61-218588 (Documento de patente 3) y la patente japonesa abierta a inspección pública n.º S55-89261 (Documento de patente 4).

45

Sin embargo, en estos documentos de la técnica anterior, no se ha hallado ninguna declaración ni sugerencia acerca de los agonistas selectivos de EP2.

50

Bibliografía de la técnica anterior

DOCUMENTO DE PATENTE

55

- Documento de patente 1: Panfleto de la publicación internacional n.º 2011/013651
- Documento de patente 2: Panfleto de la publicación internacional n.º 2012/102355
- Documento de patente 3: Patente japonesa abierta a inspección pública n.º S61-218588

Documento de patente 4: Patente japonesa abierta a inspección pública n.º S55-89261

Sumario de la invención

5

Problemas a resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un excelente agonista de EP2 selectivo de una manera segura.

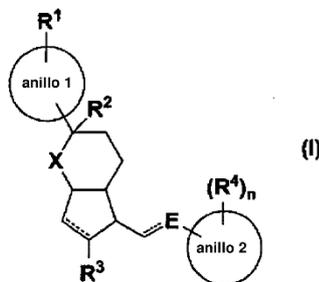
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios extensivos e intensivos y, como resultado de ellos, encontraron que un compuesto representado por la fórmula general (I) puede resolver los problemas. Los presentes inventores han realizado estudios adicionales y, por consiguiente, han completado la presente invención.

15

Es decir, la presente invención se refiere a:

1. un compuesto representado por la fórmula general (I):



20

(en la que el anillo 1 representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros;
R¹ representa -(CH₂)_p-COOH, -(CH₂)_q-COOR¹¹, -(CH₂)_r-OH, -(CH₂)_s-OR¹², -CH₂NR¹³R¹⁴ o -CONR¹³R¹⁴;
p representa un número entero de 0 o 1 a 4;
q representa un número entero de 0 o 1 a 4;
r representa un número entero de 1 a 4;
s representa un número entero de 1 a 4;
R¹¹ representa un grupo alquilo C₁₋₄;
R¹² representa un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄;
R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;
R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo acilo C₁₋₄ o un
Grupo R¹⁵O(C=O)-alquilo C₁₋₄;
o R¹³ y R¹⁴ junto con un átomo de nitrógeno al que R¹³ y R¹⁴ están unidos representa una amina cíclica de 5 a
8 miembros saturada;
R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;
X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NH-;
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;
R³ representa un átomo de hidrógeno u -OR³¹;
R³¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄;
E representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, =CH- o -NH-;
el anillo 2 representa un grupo cíclico de 3 a 15 miembros;
R⁴ representa (1) un grupo alquilo C₁₋₈, (2) un grupo alqueno C₂₋₈, (3) un grupo alquino C₂₋₈, (4) un grupo
cicloalquilo C₃₋₈, (5) un grupo alcoxi C₁₋₈, (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (7) un grupo acilo C₁₋₈, (8) un grupo
acilo C₁₋₈, (9) un grupo alquilo C₁₋₈, (10) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (11) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₈, (12) un
grupo cicloalquilsulfinilo C₃₋₈, (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, (14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₈, (15) un
grupo alcocarbonilo C₁₋₈, (16) un grupo cíclico de 5 o 6 miembros, (17) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-
grupo alquilo C₁₋₄, (18) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-grupo alcoxi C₁₋₄, (19) un (grupo cíclico de 5 o 6
miembros)-grupo acilo C₁₋₄, (20) un átomo de halógeno, (21) un grupo hidróxi, (22) un grupo nitro, (23) un grupo
ciano, (24)-NR¹⁶R¹⁷, (25)-CONR¹⁸R¹⁹ o (26)-SO₂NR²⁰R²¹;
R¹⁶ y R¹⁷ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo
acilo C₁₋₈ o un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈;
R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈;
n representa un número entero de 0 o 1 a 5, en la que múltiples R⁴ pueden ser iguales o diferentes entre sí
cuando n es 2 o más, y cada grupo (1) a (19) entre los grupos para R⁴ puede estar sustituido con uno a tres
R⁵;
R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo acilo C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, -OH, -

55

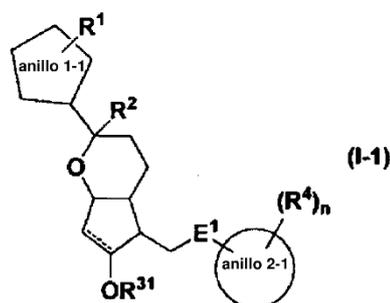
$NR^{22}R^{23}$ o un átomo de halógeno, en la que múltiples R^5 pueden ser iguales o diferentes entre sí cuando cada grupo (1) a (19) está sustituido con los múltiples R^5 ;

R^{22} y R^{23} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} ;

----- representa un enlace sencillo o un doble enlace; y

- 5 / representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una proporción arbitraria),
una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido;

- 10 2. el compuesto de acuerdo con el artículo 1, en el que E representa -O-, -S- o -NH-;
3. el compuesto de acuerdo con el artículo 1, en el que el anillo 1 representa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros;
4. el compuesto de acuerdo con el artículo 1, en el que X representa -O- o -S-;
5. un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



- 15 (en la que el anillo 1-1 representa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros; E^1 representa -O-, -S- o -NH-; el anillo 2-1 representa un anillo de benceno o un anillo condensado de benceno de 8 a 15 miembros que se puede unir a E^1 a través de un anillo de benceno; y el resto de símbolos son como se especifica en la reivindicación 1),

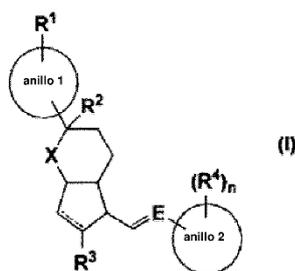
- 20 una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido;
6. el compuesto de acuerdo con el artículo 5, en el que el anillo 1-1 representa oxazol, tiazol, furano o tiofeno;
7. una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (I-1), una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido;
25 8. un compuesto representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (I-1), una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido para su uso en el tratamiento y/o en la prevención de una enfermedad relacionada con el receptor de EP2 como se establece a continuación.

Efecto de la invención

- 30 El compuesto de acuerdo con la presente invención tiene una actividad agonista de EP2 selectiva, y por lo tanto, es útil como agente terapéutico para enfermedades relacionadas con el receptor de EP2, incluyendo enfermedades inmunitarias (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide crónica y lupus eritematoso sistémico; un rechazo después de un trasplante de órgano, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria, etc.), muerte neuronal, parto prematuro, calvicie, enfermedades oculares (por ejemplo, glaucoma, 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 intraocular, etc.), artritis, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatitis aguda, cirrosis, nefritis (por ejemplo, nefritis aguda, nefritis crónica, etc.), insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, isquemia miocárdica, enfermedad oclusiva arterial crónica, enfermedad por vibración, etc.), septicemia, síndrome de activación de macrófagos, enfermedades óseas (por ejemplo, fractura ósea, refractura ósea, fractura ósea intratable, falta de unión ósea, pseudoartrosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, espondilitis anquilosante, metástasis de cáncer de huesos, artrosis deformante y destrucción ósea en enfermedades análogas, etc.) y lesión de cartílagos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

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



(en la que el anillo 1 representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros;

R¹ representa -(CH₂)_p-COOH, -(CH₂)_q-COOR¹¹, -(CH₂)_r-OH, -(CH₂)_s-OR¹², -CH₂NR¹³R¹⁴ o -CONR¹³R¹⁴;

p representa un número entero de 0 o 1 a 4;

q representa un número entero de 0 o 1 a 4;

r representa un número entero de 1 a 4;

s representa un número entero de 1 a 4;

R¹¹ representa un grupo alquilo C₁₋₄;

R¹² representa un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄;

R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo acilo C₁₋₄ o un grupo R¹⁵O(C=O)-alquilo C₁₋₄;

o R¹³ y R¹⁴ junto con un átomo de nitrógeno al que R¹³ y R¹⁴ están unidos representa una amina cíclica de 5 a 8 miembros saturada;

R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NH-;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R³ representa un átomo de hidrógeno u -OR³¹;

R³¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄;

E representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, =CH- o -NH-;

el anillo 2 representa un grupo cíclico de 3 a 15 miembros;

R⁴ representa (1) un grupo alquilo C₁₋₈, (2) un grupo alqueno C₂₋₈, (3) un grupo alquino C₂₋₈, (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (5) un grupo alcoxi C₁₋₈, (6) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (7) un grupo acilo C₁₋₈, (8) un grupo aciloxi C₁₋₈, (9) un grupo alquiltio C₁₋₈, (10) un grupo cicloalquiltio C₃₋₈, (11) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₈, (12) un grupo cicloalquilsulfinilo C₃₋₈, (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, (14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₈, (15) un grupo alcocarbonilo C₁₋₈, (16) un grupo cíclico de 5 o 6 miembros, (17) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-grupo alquilo C₁₋₄, (18) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-grupo alcoxi C₁₋₄, (19) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-grupo acilo C₁₋₄, (20) un átomo de halógeno, (21) un grupo hidroxilo, (22) un grupo nitro, (23) un grupo ciano, (24)-NR¹⁶R¹⁷, (25)-CONR¹⁸R¹⁹ o (26)-SO₂NR²⁰R²¹;

R¹⁶ y R¹⁷ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo acilo C₁₋₈ o un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈;

R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₈;

n representa un número entero de 0 o 1 a 5, en la que múltiples R⁴ pueden ser iguales o diferentes entre sí cuando n es 2 o más, y cada grupo (1) a (19) entre los grupos para R⁴ puede estar sustituido con uno a tres R⁵;

R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo acilo C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, -OH, -NR²²R²³ o un átomo de halógeno, en la que múltiples R⁵ pueden ser iguales o diferentes entre sí cuando cada grupo (1) a (19) está sustituido con los múltiples R⁵;

R²² y R²³ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

representa un enlace sencillo o un doble enlace; y

—

representa una configuración α, una configuración β o una mezcla de las mismas en una proporción arbitraria), una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido (que, a veces, se puede denominar colectivamente "el compuesto de acuerdo con la presente invención" de aquí en adelante); una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la presente invención; y un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad relacionada con el receptor de EP2, comprendiendo el agente el compuesto de acuerdo con la presente invención.

En la memoria descriptiva, el anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros indica un anillo de benceno y un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6. Los ejemplos del anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5

miembros incluyen anillo de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol y tiadiazol, etc. Los ejemplos del anillo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros incluyen anillo de piridina, pirazina, pirimidina y piridazina, etc.

- 5 En la memoria descriptiva, el grupo alquilo C_{1-4} incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo y sus isómeros.

En la memoria descriptiva, el grupo alcoxi C_{1-4} incluye un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi y sus isómeros.

- 10 En la memoria descriptiva, el grupo acilo C_{1-4} incluye un grupo metanoílo, un grupo etanoílo, un grupo propanoílo, un grupo butanoílo y sus isómeros.

- 15 En la memoria descriptiva, los ejemplos de la amina cíclica de 5 a 8 miembros saturada incluyen pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, tetrazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, perhidroazepina, perhidrodiazepina, tetrahidrooxazol (oxazolidina), tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), tetrahidrotiazol (tiazolidina), tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), tetrahidrofurazano, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), tetrahidrooxazina, tetrahidrooxadiazina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), tetrahidrotiazina, tetrahidrotiadiazina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina y tiomorfolina, etc.

- 20 En la memoria descriptiva, el grupo alquilo C_{1-8} incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo y sus isómeros.

- 25 En la memoria descriptiva, el grupo alqueno C_{2-8} se refiere a, por ejemplo, un grupo alqueno C_{2-8} que tiene de 1 a 2 dobles enlaces, y específicamente, incluye un grupo etenilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo butadienilo, un grupo pentenilo, un grupo pentadienilo, un grupo hexenilo, un grupo hexadienilo, un grupo heptenilo, un grupo heptadienilo, un grupo octenilo, un grupo octadienilo y sus isómeros.

- 30 En la memoria descriptiva, el grupo alquino C_{2-8} se refiere a, por ejemplo, un grupo alquino C_{2-8} que tiene de 1 a 2 triples enlaces, y específicamente incluye un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, un grupo butadiínilo, un grupo pentinilo, un grupo pentadiínilo, un grupo hexinilo, un grupo hexadiínilo, un grupo heptinilo, un grupo heptadiínilo, un grupo octinilo, un grupo octadiínilo y sus isómeros.

- 35 En la memoria descriptiva, el grupo cicloalquilo C_{3-8} incluye un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

En la memoria descriptiva, el grupo alcoxi C_{1-8} incluye un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo hexiloxi, un grupo heptiloxi, un grupo octiloxi y sus isómeros.

- 40 En la memoria descriptiva, el grupo cicloalquiloxi C_{3-8} incluye un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo cicloheptiloxi y un grupo ciclooctiloxi.

En la memoria descriptiva, el grupo acilo C_{1-8} incluye un grupo metanoílo, un grupo etanoílo, un grupo propanoílo, un grupo butanoílo, un grupo pentanoílo, un grupo hexanoílo, un grupo heptanoílo, un grupo octanoílo y sus isómeros.

- 45 En la memoria descriptiva, el grupo aciloxi C_{1-8} incluye un grupo metanoiloxi, un grupo etanoiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butanoiloxi, un grupo pentanoiloxi, un grupo hexanoiloxi, un grupo heptanoiloxi, un grupo octanoiloxi y sus isómeros.

- 50 En la memoria descriptiva, el grupo alquiltio C_{1-8} incluye un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo butiltio, un grupo pentiltio, un grupo hexiltio, un grupo heptiltio, un grupo octiltio y sus isómeros.

En la memoria descriptiva, el grupo cicloalquiltio C_{3-8} incluye un grupo ciclopropiltio, un grupo ciclobutiltio, un grupo ciclopentiltio, un grupo ciclohexiltio, un grupo cicloheptiltio y un grupo ciclooctiltio.

- 55 En la memoria descriptiva, el grupo alquilsulfínilo C_{1-8} incluye un grupo metilsulfínilo, un grupo etilsulfínilo, un grupo propilsulfínilo, un grupo butilsulfínilo, un grupo pentilsulfínilo, un grupo hexilsulfínilo, un grupo heptilsulfínilo, un grupo octilsulfínilo y sus isómeros.

- 60 En la memoria descriptiva, el grupo cicloalquilsulfínilo C_{3-8} incluye un grupo ciclopropilsulfínilo, un grupo ciclobutilsulfínilo, un grupo ciclopentilsulfínilo, un grupo ciclohexilsulfínilo, un grupo cicloheptilsulfínilo y un grupo ciclooctilsulfínilo.

- 65 En la memoria descriptiva, el grupo alquilsulfonilo C_{1-9} incluye un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo pentilsulfonilo, un grupo hexilsulfonilo, un grupo heptilsulfonilo, un grupo octilsulfonilo y sus isómeros.

En la memoria descriptiva, el grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₈ incluye un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo, un grupo ciclopentilsulfonilo, un grupo ciclohexilsulfonilo, un grupo cicloheptilsulfonilo y un grupo ciclooctilsulfonilo.

- 5 En la memoria descriptiva, el grupo alcoxicarbonilo C₁₋₉ incluye un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, un grupo heptiloxicarbonilo, un grupo octiloxicarbonilo y sus isómeros.

- 10 En la memoria descriptiva, el grupo cíclico de 5 o 6 miembros indica un anillo de carbono de 5 o 6 miembros y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros.

Los ejemplos del anillo de carbono de 5 o 6 miembros incluyen ciclopentano, ciclohexano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclopentadieno, ciclohexadieno y benceno, etc.

- 15 Los ejemplos del anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros incluyen pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, pirano, tiofeno, tiopirano, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditilano y ditiano, etc.

- 25 En la memoria descriptiva, el grupo cíclico de 3 a 15 miembros indica un anillo de carbono de 3 o 15 miembros y un anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros.

- 30 Los ejemplos del anillo de carbono de 3 a 15 miembros incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trieno, 2,3-dihidro-1*H*-indeno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anuleno, 5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]anuleno, 2',3'-dihidroespirociclopropano-1,1'-indeno, 3',4'-dihidro-2'*H*-espirociclopropano-1,1'-naftaleno, adamantano, noradamantano y anillo de Cubano, etc.

- 45 Los ejemplos del anillo heterocíclico de 3 a 15 miembros incluyen anillo de pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditanafaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatína, tiantreno, fanantridina, fanantrolina, perimidina, 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), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, 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, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno,

dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahydroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahydroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahydroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahydro-naftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahydroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahydroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinnolina, tetrahydrocinnolina, perhidrocinnolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, perhidrobenzoimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahydrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahydrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahydrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahydrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahydroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahydrodibenzofurano, tetrahydrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxaespiro[4.4]nonano, azaespiro [4.5]decano, tiaespiro [4.5]decano, ditiaespiro [4.5]decano, dioxaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, oxaespiro[5.5]undecano, dioxaespiro[5.5]undecano, azabiciclo[2.2.1]heptano, oxabiciclo[2.2.1]heptano, azabiciclo[3.1.1]heptano, azabiciclo[3.2.1]octano, oxabiciclo[3.2.1]octano, azabiciclo[2.2.2]octano y diazabiciclo[2.2.2]octano, etc.

En la memoria descriptiva, el átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, un átomo de bromo, un átomo de cloro y un átomo de yodo.

20 En la memoria descriptiva,  representa un enlace sencillo o un doble enlace,

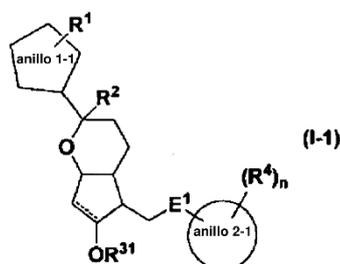
 representa que un grupo está unido a otro lado de un plano de papel (es decir, una configuración α),

 representa que un grupo está unido a un lado frontal de un lado de papel (es decir, en una configuración β),

y

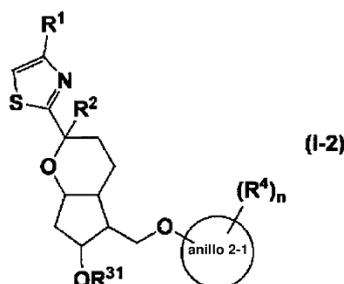
 representa una configuración α , una configuración β o una mezcla de las mismas en una proporción arbitraria.

25 Las realizaciones preferidas del compuesto representado por la fórmula general (I) incluyen un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



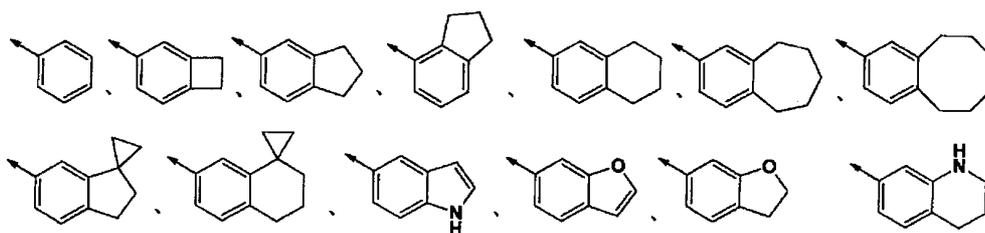
30 (en la que el anillo 1-1 representa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros; E¹ representa -O-, -S- o -NH-; el anillo 2-1 representa un anillo de benceno o un anillo condensado de benceno de 8 a 15 miembros que se puede unir a E¹ a través de un anillo de benceno; y el resto de símbolos son como se han definido anteriormente), y un compuesto representado por la fórmula general (I-2):

35



(en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente).

En la fórmula general (I), el anillo 1 es preferentemente un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros,

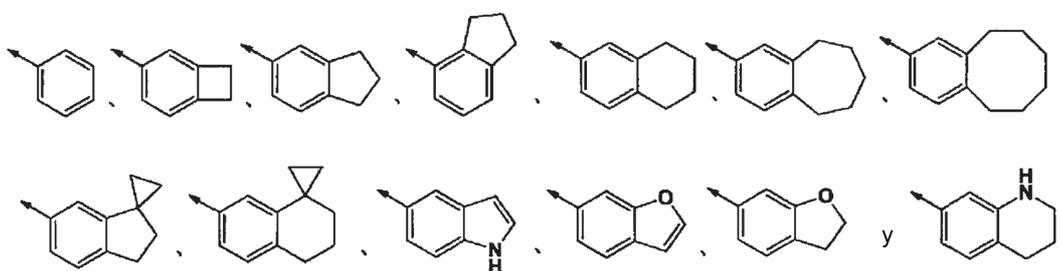


(en los que una flecha representa un sitio de unión para E).

- 5 Tanto en la fórmula general (I-1) como en la fórmula general (I-2), el anillo 2-1 es preferentemente un anillo de benceno o uno cualquiera de los anillos que se mencionan como ejemplos preferidos del anillo condensado de benceno de 8 a 15 miembros.

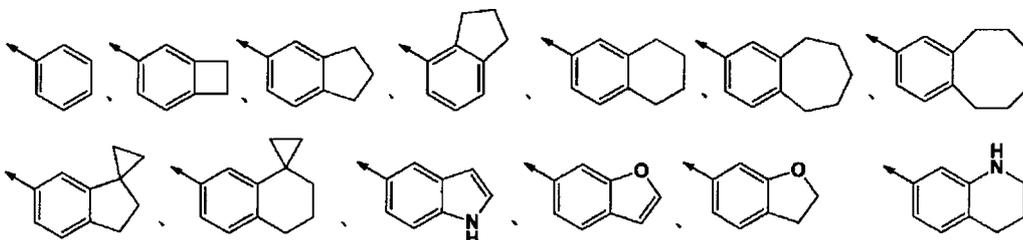
En la fórmula general (I-1), los ejemplos particularmente preferidos de anillo 2-1 incluyen los siguientes anillos:

10



(en los que una flecha representa un sitio de unión para E').

- 15 En la fórmula general (I-2), los ejemplos particularmente preferidos de anillo 2-1 incluyen los siguientes anillos:



(en los que una flecha representa un sitio de unión para -O-).

20

En la fórmula general (I), la fórmula general (I-1) y la fórmula general (I-2), el anillo 2 o el anillo 2-1 puede estar no sustituido o puede estar sustituido con n piezas, es decir, de uno a cinco R⁴. Cuando el anillo está sustituido con múltiples R⁴, es decir, n es 2 o más, los múltiples R⁴ pueden sustituir a un solo átomo que constituya el anillo 2 o el anillo 2-1, o pueden sustituir a diferentes átomos. Cuando el anillo está sustituido con múltiples R⁴, los R⁴ pueden ser iguales o diferentes entre sí.

25

En todas entre la fórmula general (I), la fórmula general (I-1) y la fórmula general (I-2), R⁴ es preferentemente uno cualquiera de los sustituyentes anteriormente mencionados (1) a (26), más preferentemente (1) un grupo alquilo C₁₋₈, (2) un grupo alquenilo C₂₋₈, (3) un grupo alquinilo C₂₋₈, (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (5) un grupo alcoxi C₁₋₈, (6) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₈, (7) un grupo acilo C₁₋₈, (9) un grupo alquiltio C₁₋₈, (20) un átomo de halógeno, (21) un grupo hidroxilo, (22) un grupo nitro, (23) un grupo ciano o (24)-NR¹⁶R¹⁷.

30

En todas entre la fórmula general (I), la fórmula general (I-1) y la fórmula general (I-2), n es preferentemente un número entero de 0 o 1 a 3.

35

En la fórmula general (I), la fórmula general (I-1) y la fórmula general (I-2), R⁴ puede estar sustituido con de uno a tres R⁵.

40

Cuando R⁴ está sustituido con múltiples R⁵, los R⁵ pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El compuesto representado por la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto tal que algunos o todos los ejemplos preferidos mencionados anteriormente de anillo 1, R¹, R², R³, E, el anillo 2, R⁴ y n se combinan.

El compuesto representado por la fórmula general (I-1) es preferentemente un compuesto tal que algunos o todos los mencionados anteriormente de entre el anillo 1-1, R¹, R², E¹, el anillo 2-1, R⁴ y n se combinan.

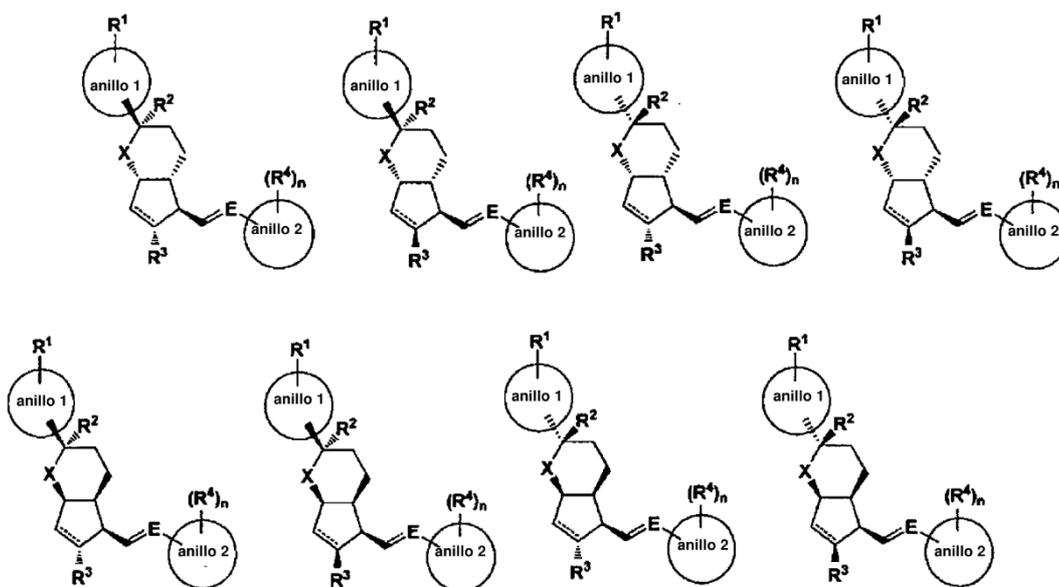
5 El compuesto representado por la fórmula general (I-2) es preferentemente un compuesto tal que algunos o todos los mencionados anteriormente de entre R¹, el anillo 2-1, R⁴ y n se combinan.

Además, todos los compuestos mencionados en el apartado de "Ejemplos" son los preferidos.

[Isómero]

10 En la presente invención, un isómero incluye todos los isómeros a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquileo y similares incluyen los de formas lineales y formas ramificadas. Además, todo un isómero en un enlace doble, un anillo o un anillo condensado (isómero *E*, isómero *Z*, isómero *cis*, isómero *trans*), un isómero debido a la presencia de un átomo de carbono asimétrico, etc. (isómero *R*, isómero *S*, configuración α , configuración β , enantiómero, diastereómero), un cuerpo ópticamente activo que tiene rotación óptica (isómeros *D*, *L*, *d*, *l*), un cuerpo polar derivado de la separación cromatográfica (compuesto polar alto, compuesto polar bajo), un compuesto equilibrado, un isómero de rotación, una mezcla de los mismos a una proporción arbitraria, y una mezcla racémica se incluyen en la presente invención. Además, en la presente invención, el isómero incluye todos los isómeros derivados de tautómeros.

20 Los ejemplos del isómero del compuesto representado por la fórmula general (I) que se produce debido a la presencia de un átomo de carbono asimétrico incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos:



25 (en los que todos los símbolos son como se han definido anteriormente).

[Sal, N-óxido, solvato]

30 Una sal del compuesto representado por la fórmula general (I) que se desvela en la presente invención incluye todas las sales farmacológicamente aceptables del compuesto. La sal farmacológicamente aceptable es preferentemente aquella que tiene baja toxicidad y es hidrosoluble. Los ejemplos de la sal adecuada incluyen sales con un metal alcalino (por ejemplo, potasio, sodio, litio, etc.), sales con un metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, magnesio, etc.), sales de amonio (por ejemplo, una sal de tetrametilamonio, una sal de tetrabutilamonio, etc.), sales con una amina orgánica (por ejemplo, alquilaminas [por ejemplo, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etc.], aminas heterocíclicas [por ejemplo, piridina, picolina, piperidina, etc.], alcanolaminas [por ejemplo, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etc.], ciclopentilamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, bencilamina, dibencilamina, fenetilamina, *N,N*-dibenciletilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, *N*-metil-*D*-glucamina, aminoácidos naturales básicos [por ejemplo, arginina, lisina, ornitina, histidina, etc.], y sales de adición de ácidos (por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos [por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato etc.], sales de ácidos orgánicos [por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluensulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato, etc.], sales con un aminoácido natural ácido [por ejemplo, aspartato, glutamato], etc.).

Además, la sal también incluye una sal de amonio cuaternario. Una sal de amonio cuaternario es un compuesto producido mediante la cuaternización de un átomo de nitrógeno en el compuesto representado por la fórmula general (I) con un grupo R⁰. Aquí, el grupo R⁰ incluye un grupo alquilo C₁₋₉ que puede estar sustituido con un grupo fenilo, y similares.

5 Un N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) es un compuesto producido por la oxidación de un átomo de nitrógeno en el compuesto representado por la fórmula general (I). El N-óxido puede estar en forma de una sal, tal como la sal con un metal alcalino, la sal con un metal alcalinotérreo, la sal de amonio, la sal con una amina orgánica y la sal de adición de ácido, todo como se ha mencionado anteriormente.

10 El compuesto representado por la fórmula general (I), o la sal o el N-óxido del mismo, puede estar en forma de un solvato con agua, un disolvente a base de alcohol (por ejemplo, etanol) o similares. Se prefiere que el solvato tenga una baja toxicidad y sea hidrosoluble.

15 El compuesto representado por la fórmula general (I) se puede convertir en una sal, un N-óxido o un solvato como se ha mencionado anteriormente mediante un método conocido.

[Compuesto marcado]

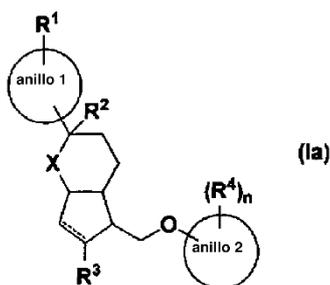
20 El compuesto de acuerdo con la presente invención incluye lo que se denomina "compuesto marcado", es decir, un compuesto en el que algunos o todos los átomos que constituyen el presente compuesto están sustituidos cada uno con su elemento isotópico. El compuesto marcado puede producirse mediante un método conocido en sí. Los ejemplos preferidos del elemento isotópico que se va a usar para el marcaje incluyen, pero sin limitación, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁶N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁷⁷Br y ¹²⁵I.

25 [Método para producir el compuesto de acuerdo con la presente invención]

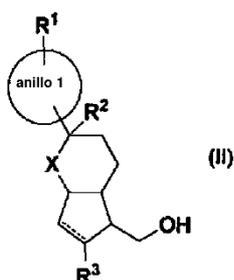
30 El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede producir mejorando adecuadamente un método conocido, por ejemplo, el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999)", el método descrito en el apartado de "Ejemplos" o similares y empleando una combinación de los métodos.

35 El compuesto representado por la fórmula general (I) también se puede producir mediante el método mencionado a continuación.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto en el que E es -O-, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (Ia):

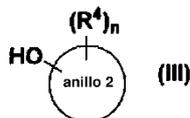


40 (en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) se puede producir sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (II):



45 (en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula

general (III):



5 (en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción de Mitsunobu.

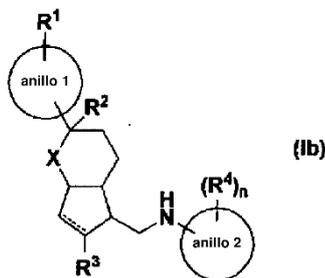
La reacción de Mitsunobu es conocida, y se lleva a cabo por ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol con un derivado de fenol en un disolvente orgánico (diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc.) a 0 a 60 °C en presencia de un compuesto azo (azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(*N,N*-dimetilformamida), etc.) y un compuesto de fosfina (por ejemplo, 10 trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina soportada en polímero, etc.).

Un compuesto en el que E es -S- se puede producir mediante la misma reacción que se ha mencionado anteriormente, usando un compuesto representado por la fórmula general (III) en la que el grupo hidroxilo es -SH. Un compuesto en el 15 que E es -SO- o -SO₂- se puede producir al someter el compuesto en el que E es -S- a una reacción de oxidación de un átomo de azufre.

La reacción de oxidación para convertir el compuesto en el que E es -S- en el compuesto en el que E es -SO- es conocida. Por ejemplo, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto en el que E es -S- a una temperatura de -40 a 0 °C en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, benceno, hexano, metanol, alcohol *t*-butílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, *N,N*-dimetilformamida, etc.), agua o una mezcla disolvente de los mismos en presencia de 1 a 1,2 equivalentes de un agente de oxidación (peróxido de hidrógeno, peryodato de sodio, nitrito de acilo, perborato de sodio, hipoclorito de sodio, perácidos (ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético, etc.), Oxone (nombre comercial, abreviado como "Oxone", de aquí en adelante en el presente documento; peroximonosulfato de potasio), permanganato de potasio, ácido crómico, dimetildioxolano, etc.). 20 25

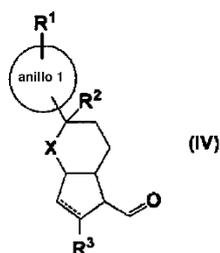
La reacción de oxidación para convertir el compuesto en el que E es -S- en el compuesto en el que E es -SO₂- es conocida. Por ejemplo, la reacción de oxidación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto en el que E es -S- a una temperatura de 20 a 60 °C en un disolvente orgánico adecuado (diclorometano, cloroformo, benceno, hexano, metanol, alcohol *t*-butílico, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, *N,N*-dimetilformamida, etc.), agua o una mezcla disolvente de los mismos en presencia de una cantidad en exceso de un agente de oxidación (peróxido de hidrógeno, peryodato de sodio, nitrito de acilo, perborato de sodio, hipoclorito de sodio, perácidos (ácido 3-cloroperbenzoico, ácido peracético), Oxone (nombre comercial), permanganato de potasio, ácido crómico, dimetildioxolano, etc.). 30 35

Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto en el que E es -NH-, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (Ib):



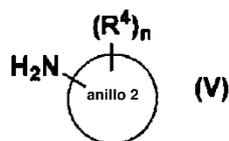
40

(en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) se puede producir sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (IV):



45

(en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) y un compuesto representado por la fórmula general (V):



5

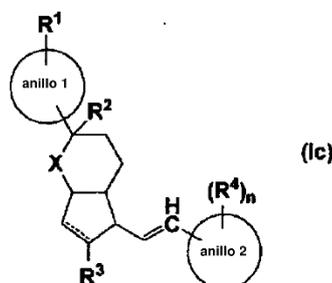
(en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) a una reacción de aminación reductora.

La reacción de aminación reductora es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos a una temperatura de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (dicloroetano, diclorometano, etc.) en presencia de una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, etc.) usando un ácido (ácido acético, tetracloruro de titanio, etc.) y luego llevando a cabo la reacción a una temperatura de 0 a 40 °C en presencia de un agente reductor (tri(acetoxi)borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, etc.).

10

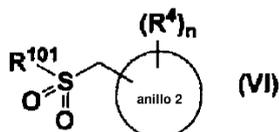
Entre los compuestos representados por la fórmula general (I), un compuesto en el que E es =CH-, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (Ic):

15



(en la que todos los símbolos son como se han definido anteriormente) se puede producir sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (IV) y un compuesto representado por la fórmula general (VI):

20



(donde R¹⁰¹ representa un grupo fenilo, un grupo feniltetrazol, un grupo benzotiazol o similar; y otros símbolos son como se han definido anteriormente) a la reacción mencionada a continuación.

25

La reacción es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de -100 a -20 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano anhidro, dimetoxietano, tolueno, dimetilformamida, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hexametildisilazida de potasio (KHMDs), diisopropilamida de litio (LDA), butillitio, etc.).

30

Un compuesto en el que E es -CH₂- se puede producir sometiendo el compuesto en el que E es =CH- a una reacción de reducción conocida.

La reacción de reducción es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura desde la temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C en una atmósfera de hidrógeno en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, 1,2-dimetoxietano, o una mezcla de disolventes preparada mezclando adecuadamente estos disolventes orgánicos, etc.) o una mezcla disolvente del disolvente orgánico con agua en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, paladio-carbono, hidróxido de paladio, etc.).

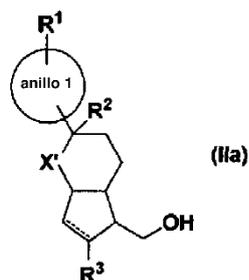
35

En cada una de las reacciones mencionadas anteriormente, el compuesto que se usa como una materia prima de partida es conocido o se puede producir fácilmente mediante un método conocido.

40

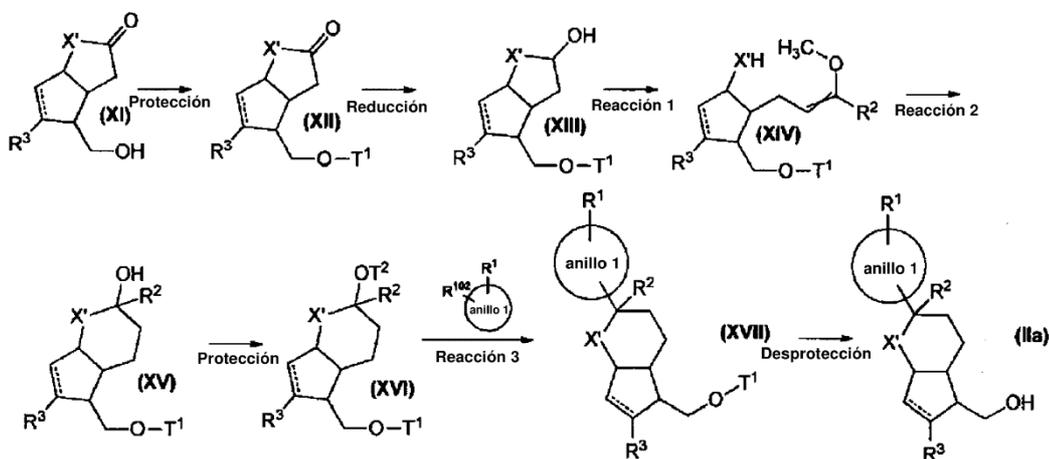
Por ejemplo, entre los compuestos representados por la fórmula general (II), un compuesto representado por la fórmula general (IIa):

45



5 (en la que X' representa -O- o -NH-; y el resto de símbolos son como se han definido anteriormente) se puede producir de acuerdo con el esquema de reacción 1 que se muestra a continuación y, opcionalmente, llevarse a cabo una reacción de protección-desprotección.

<Esquema de reacción 1>



10 (en el que T¹ y T² representan diferentes grupos protectores de grupos hidroxilo (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo 2-tetrahidropiraniolo (THP), un grupo *tert*-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), un grupo *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), etc.) entre sí; R¹⁰² representa -ZnI, -ZnBr, -ZnCl, -MgI, -MgBr, -MgCl o -Li; y el resto de símbolos son como se han definido anteriormente).

15 En el Esquema de reacción 1, la reacción de reducción es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de -78 a 0 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno, hexano, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, éter dietílico, dioxano, etc.) usando hidruro de diisobutilaluminio.

20 En el Esquema de reacción 1, la reacción 1 es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de -78 a 50 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, tolueno seco, dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hexametildisilazano de litio (LHMDS), diisopropilamida de litio (LDA), butillitio, *tert*-butóxido potásico, hidruro sódico, etc.) usando un reactivo de Wittig (por ejemplo, cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio, etc.).

25 En el Esquema de reacción 1, la reacción 2 es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100 °C en una mezcla disolvente de un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tolueno seco, dimetoxietano, tetrahidrofurano, etc.) y agua usando un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido paratoluenosulfónico, etc.).

30 En el Esquema de reacción 1, la reacción 3 es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de -78 a 50 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, dioxano, tolueno seco, diclorometano, tetrahidrofurano, etc.) en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de aluminio, cloruro de estaño, un complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, etc.) usando un reactivo de metal orgánico (por ejemplo, bromuro de 5-etoxicarbonil-2-furanil-cinc, etc.).

35 En el Esquema de reacción 1, la reacción de desprotección es conocida, y puede llevarse a cabo de la siguiente manera.

Se puede usar un grupo metilo, grupo tritilo, grupo metoximetilo (MOM), grupo 1-etoxietilo (EE), grupo metoxietoximetilo (MEM), grupo 2-tetrahidropirano (THP), grupo trimetilsililo (TMS), grupo trietilsililo (TES), grupo *t*-butildimetilsililo (TBDMS), grupo *t*-butildifenilsililo (TBDPS), grupo acetilo (Ac), grupo pivaloilo, grupo benzoilo, grupo bencilo (Bn), grupo *p*-metoxibencilo, grupo alcocarbonilo (Alloc) y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), etc., como grupos protectores para el grupo hidroxilo.

También se prefieren los grupos protectores que pueden eliminarse fácil y selectivamente distintos de los grupos protectores anteriores. Por ejemplo, los grupos descritos en P. G. M. Wuts, T. W. Greene, "Green's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, cuarta edición, Nueva York, 2007, se pueden usar.

Se conoce el método de desprotección. Incluye el método de

- (1) hidrólisis alcalina,
- (2) desprotección en condiciones ácidas,
- (3) desprotección por hidrogenólisis,
- (4) desprotección del grupo sililo,
- (5) desprotección usando metal,
- (6) desprotección usando complejo metálico, o similares.

Estos métodos se explican específicamente de la siguiente manera.

(1) La desprotección por hidrólisis alcalina se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), usando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario o hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (por ejemplo, carbonato sódico o carbonato potásico, etc.) o una de sus soluciones acuosas o una de sus mezclas a 0-40 °C.

(2) La desprotección en condiciones ácidas se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.), usando un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido *p*-tosílico, etc.), o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.) a 0-100 °C.

(3) La desprotección mediante hidrogenólisis se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente (éteres, (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), bencenos (por ejemplo, benceno, tolueno, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), amidas (por ejemplo, dimetilformamida, etc.), el agua, acetato de etilo, ácido acético o dos mezclas más de las mismas), en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio, dióxido de platino o níquel Raney, etc.), a presión ordinaria o elevada de gas de hidrógeno o en presencia de formiato de amonio a 0-200 °C.

(4) La desprotección de sililo se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible con agua (por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc.), usando fluoruro de tetrabutilamonio a 0-40 °C.

(5) La desprotección usando metal se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, tampón (pH 4,2-7,2) o una mezcla de los mismos y un disolvente orgánico, por ejemplo, tetrahidrofurano), en presencia de un polvo de cinc, si es necesario bajo tratamiento de ultrasonidos, a 0-40 °C.

(6) La desprotección usando un complejo metálico se puede llevar a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol, etc.), agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo de atrapamiento (por ejemplo, hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morforina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico, etc.) y/o una sal de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.), en presencia o en ausencia de un reactivo de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina, etc.), usando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I), etc.) a 0-40 °C.

También se pueden llevar a cabo otros métodos de desprotección aparte de los métodos anteriores mediante los métodos descritos en P. G. M. Wuts, T. W. Greene, "Green's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, cuarta edición, Nueva York, 2007.

Como será evidente para los expertos en la materia, el compuesto deseado de la presente invención se puede preparar fácilmente usando una reacción correspondiente seleccionada de entre estas reacciones de desprotección.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (IV), se puede producir un compuesto en el que X es -O- o -NH- sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (IIa) a la reacción de oxidación mencionada a continuación.

La reacción de oxidación de un grupo hidroxilo es conocida, y sus ejemplos incluyen:

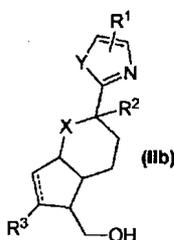
- (1) un método que emplea la oxidación de Swern;

- (2) un método que usa un reactivo de Dess-Martin; y
- (3) un método que usa un reactivo TEMPO, o similar.

Estos métodos se describirán específicamente de la siguiente manera.

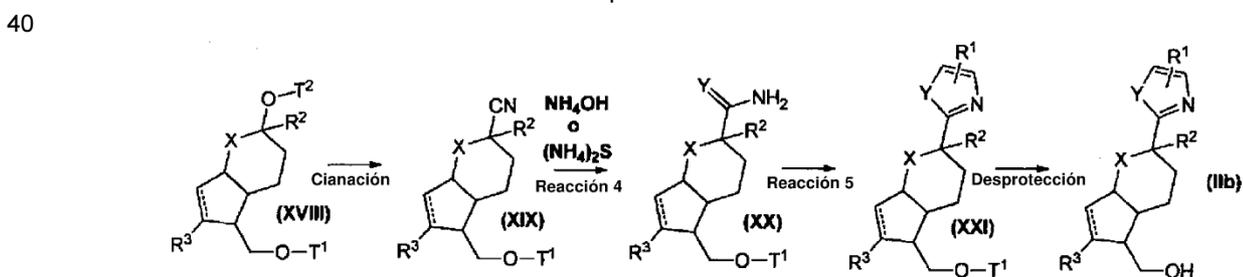
- 5
- (1) El método que emplea la oxidación de Swern se lleva a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar cloruro de oxalilo con dimetilsulfóxido a -78 °C en un disolvente orgánico (cloroformo, diclorometano, etc.), después haciendo reaccionar un compuesto alcohólico en la solución resultante, y luego haciendo reaccionar el producto resultante con una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilpiperidina, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, etc.) a de -78 a 20 °C.
- 10
- (2) El método que usa un reactivo de Dess-Martin se lleva a cabo, por ejemplo, a de 0 a 40 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, alcohol *t*-butílico, etc.) en presencia de un reactivo de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, piridina, etc.).
- 15
- (3) El método que usa un reactivo TEMPO se lleva a cabo, por ejemplo, a de 20 a 60 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo, el agua, etc.) o un mezcla disolvente de los mismos, usando un reactivo TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, un radical libre) y un agente reoxidante (por ejemplo, peróxido de hidrógeno acuoso, hipoclorito de sodio, ácido 3-cloroperbenzoico, diacetato de yodobenceno, peroximonosulfato de potasio (Oxone; nombre comercial), etc.) en presencia o ausencia de una sal de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, etc.), en presencia o ausencia de una sal inorgánica (por ejemplo, bromuro de sodio, bromuro de potasio, etc.), o en presencia o ausencia de una base inorgánica (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, acetato de sodio, etc.).
- 25
- Entre los compuestos representados por la fórmula general (II), un compuesto en el que X es -S- se puede producir haciendo referencia adecuadamente a los métodos desvelados en el folleto de la publicación internacional n.º 2012/102355 y en la patente US 4.367.237 y otros. Un compuesto en el que X es -SO- o -SO₂- puede producirse sometiendo el compuesto en el que X es -S- a la reacción de oxidación del átomo de azufre mencionada anteriormente.

- 30
- Entre los compuestos representados por la fórmula general (II), un compuesto en el que el anillo 1 es un oxazol o un tiazol, es decir, un compuesto representado por la fórmula general (IIb):



- 35
- (en la que Y representa -O- o -S-; y el resto de símbolos son como se han definido anteriormente) también puede producirse a través del esquema de reacción 2 que se muestra a continuación.

<Esquema de reacción 2>



(en el que todos los símbolos son como se han definido anteriormente.)

- 45
- En el Esquema de reacción 2, la reacción de cianación es conocida, y se lleva a cabo mediante, por ejemplo, a una temperatura de -78 a 25 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, etc.) en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo, cloruro de titanio, yodotrimetilsilano, complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, etc.) usando un reactivo de cianación (por ejemplo, cianuro de trimetilsililo, cianuro de sodio, etc.).

En el Esquema de reacción 2, la reacción 4 es conocida. Con respecto a un compuesto en el que $Y = S$, la reacción 4 se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 150 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, hidruro de calcio, metóxido sódico, trietilamina, usando un reactivo de sulfuración (por ejemplo, sulfuro de hidrógeno, sulfuro de amonio, sulfuro de sodio, etc.). Con respecto a un compuesto en el que $Y = O$, la reacción 4 se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, dioxano, *N,N*-dimetilformamida, etc.) o una mezcla disolvente del disolvente orgánico con agua, en presencia de una base (por ejemplo, hidroxilamina, hidróxido sódico, carbonato potásico, etc.) o usando un ácido (ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, etc.).

En el Esquema de reacción 2, la reacción 5 es conocida, y se lleva a cabo usando un compuesto de α -haloacetona, por ejemplo, a una temperatura de -78 a 50 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, dimetoxietano, etanol, *N,N*-dimetilformamida, etc.) en presencia de una base (por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato potásico, hidrogenocarbonato de sodio, piridina, etc.) usando bromopiruvato de etilo o un reactivo de deshidratación (por ejemplo, anhídrido trifluoroacético, anhídrido trifluorosulfónico, etc.).

Entre los compuestos representados por la fórmula general (XIX) en el esquema de reacción 2, un compuesto en el que R^2 es un grupo alquilo C_{1-4} también se puede producir sometiendo un compuesto en el que R^2 es un átomo de hidrógeno entre los compuestos representados por la fórmula general (XIX) a la siguiente reacción.

La reacción es conocida, y se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de -78 a 50 °C en un disolvente orgánico (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc.) en presencia de un agente de alquilación (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, etc.) usando una base (por ejemplo, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de potasio, etc.).

Los compuestos que se usan como otras materias primas de partida y los compuestos usados como reactivos son conocidos per se o pueden producirse fácilmente mediante la combinación de métodos conocidos tales como el método desvelado en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) y similares.

En cada una de las reacciones de la memoria descriptiva, cada grupo se puede proteger cuando se requiera la protección, y un compuesto protegido adecuadamente con un grupo protector se puede someter a una reacción de desprotección conocida.

En cada una de las reacciones de la memoria descriptiva, una reacción que implica el calentamiento se puede llevar a cabo usando un baño de agua, un baño de aceite o un baño de arena o un horno de microondas, como es evidente para los expertos en la materia.

En cada una de las reacciones de la memoria descriptiva, se puede usar apropiadamente un reactivo soportado en fase sólida que esté soportado sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poli(acrilamida), polipropileno, polietilenglicol, etc.).

En cada una de las reacciones de la memoria descriptiva, un producto de reacción se puede purificar por un medio de purificación normal, por ejemplo, un método tal como destilación a presión normal o bajo presión reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento utilizando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, una resina de intercambio iónico, una resina secuestrante, o cromatografía en columna o lavado, recristalización, etc. La purificación se puede llevar a cabo después de cada reacción, o se puede llevar a cabo después de completar varias reacciones.

[Toxicidad]

El compuesto de acuerdo con la presente invención tiene una toxicidad sumamente baja, y es lo suficientemente seguro para usarse como un medicamento. La toxicidad se puede evaluar, por ejemplo, empleando los siguientes métodos.

(1) Ensayo histopatológico

Se aplica gota a gota un compuesto de ensayo (30 μ l) que se prepara a cada una de diversas concentraciones en el ojo de un mono macho (un mono cynomolgus). Tras la aplicación gota a gota repetida durante 4 semanas, se desangra el mono hasta que se muere, cortando la vena cava caudal y la aorta abdominal bajo anestesia con tiopental sódico (Ravonal (nombre comercial registrado), fabricado por Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), y luego se extirpan los globos oculares. Se fija el globo ocular extirpado con una solución de fijación (un líquido tampón de fosfato que contiene formaldehído al 1 % y glutaraldehído al 2,5 %) para producir una muestra teñida con hematoxilina y eosina. Se somete la muestra a un ensayo histopatológico.

(2) Ensayo oftalmológico

Se aplica una solución (30 µl) que contiene un compuesto de ensayo que se prepara a cada una de diversas concentraciones en el ojo de un mono macho (un mono cynomolgus) a de una sola dosis a una dosis repetida durante 4 semanas, y luego se lleva a cabo el ensayo oftalmológico mencionado a continuación. Con respecto a los procedimientos que se van a llevar a cabo bajo anestesia, se usan clorhidrato de ketamina [una inyección intramuscular de 0,1 a 0,4 ml/kg de "Fujita" al 5 % en inyección de ketamina animal (Fujita Pharmaceutical Co., Ltd.)] y clorhidrato de xilazina [una inyección intramuscular de 0,05 a 0,1 ml/kg de Selactar (nombre comercial registrado) 2 % (Bayer)]. Con respecto al procedimiento que se va a llevar a cabo bajo midriasis, se usa un agente midriático (una gota para los ojos: Mydrin (nombre comercial registrado) P, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.).

(2-1) Ensayo con medidor de células de destello láser

Tras las aplicaciones gota a gota de un agente midriático en ambos ojos, se mide la intensidad de un destello acuoso (incluyendo el número de células) con un medidor de células de destello láser (FC-2000, Kowun grupo Company, Ltd.) en condiciones de anestesia. También se observa la córnea, el cristalino y los medios ópticos con el medidor de células de destello láser en un modo de lámpara de hendidura. Durante o después del ensayo, se aplica la solución salina fisiológica lo suficiente para evitar que la córnea se seque por la quetamina.

(2-2) Medición del espesor de la córnea

Se fija un animal que está anestesiado, se aplica gota a gota un agente anestésico de superficie oftálmica (Benoxil (nombre comercial registrado) 0,4 %, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), y luego se mide el espesor de la córnea con un dispositivo de medición de la longitud axial del ojo/espesor de la córnea de formación de imágenes de diagnóstico por ultrasonidos (ecografía US-4000, Nidek; simplemente denominado "dispositivo de medición del espesor corneal", más adelante). Durante la medición, se aplica gota a gota solución salina fisiológica en el momento adecuado para evitar que la córnea se seque.

[Aplicación del fármaco]

El compuesto de acuerdo con la presente invención tiene una excelente actividad agonista de EP2 selectiva, y por lo tanto, es eficaz como un agente terapéutico para las enfermedades relacionadas con el receptor de EP2, incluyendo las enfermedades inmunitarias (enfermedades autoinmunitarias tales como la esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide crónica y lupus eritematoso sistémico; un rechazo después de un trasplante de órgano, etc.), enfermedades alérgicas (por ejemplo, asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria, etc.), muerte neuronal, dismenorrea, parto prematuro, aborto involuntario, calvicie, enfermedades oculares (glaucoma, 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 intraocular, etc.), disfunción eréctil, artritis, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión hepática, hepatitis aguda, cirrosis, choque, nefritis (nefritis aguda, nefritis crónica, etc.), insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares (hipertensión, isquemia miocárdica, enfermedad oclusiva arterial crónica, enfermedad por vibración, etc.), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófagos, enfermedad de Still, enfermedad de Kawasaki, lesión por quemadura, enfermedad granulomatosa sistémica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, hipercitoquinemia en diálisis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades óseas (fractura ósea, refractura ósea, fractura ósea intratable, falta de unión ósea, pseudoartrosis, osteomalacia, enfermedad ósea de Paget, espondilitis anquilosante, metástasis de cáncer de huesos, artrosis deformante y destrucción ósea en enfermedades análogas, etc.), lesión del cartílago y otros.

El compuesto de acuerdo con la presente invención se puede administrar como un fármaco de combinación que se combina con otro tratamiento quirúrgico y/u otro fármaco para el fin de (1) la complementación y/o la potenciación de un efecto terapéutico; (2) la mejora de la farmacocinética/absorción del compuesto de acuerdo con la presente invención y la reducción de la dosis del compuesto de acuerdo con la presente invención; y/o (3) la reducción de los efectos secundarios adversos del compuesto de acuerdo con la presente invención.

El fármaco de combinación del compuesto de acuerdo con la presente invención con otro fármaco se puede administrar en forma de un agente de preparación de compuestos en el que ambos ingredientes se incorporan en un preparado, o pueden adoptar una forma de administración de preparados separados. Cuando se administra formulando en preparados separados, se incluye la administración mediante la administración simultánea y el retardo temporal. Además, en la administración de retardo temporal, el compuesto de acuerdo con la presente invención puede administrarse antes, y otro fármaco puede administrarse más tarde, u otro fármaco puede administrarse antes, y el compuesto de acuerdo con la presente invención puede administrarse más tarde. El método de administración de un fármaco que se vaya a combinar no está particularmente limitado, se puede emplear la administración oral o parenteral.

El otro fármaco mencionado anteriormente puede ser un compuesto de bajo peso molecular o una proteína de alto peso molecular, un polipéptido, un polinucleótido (ADN, ARN, un gen), un antiséptico, un señuelo, un anticuerpo, una vacuna o similar. La cantidad del otro fármaco que se va a administrar puede seleccionarse de manera apropiada

basándose en una cantidad de dosis empleada clínicamente. La proporción en la preparación de compuestos del compuesto de acuerdo con la presente invención y el otro fármaco puede seleccionarse de manera apropiada dependiendo de la edad y del peso corporal del sujeto a quien se vaya a administrar, del método de administración, del período de administración y similares. Por ejemplo, el otro fármaco se debe usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso basada en 1 parte en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención. Con respecto al otro fármaco, dos o más cualquiera de los otros fármacos pueden administrarse en una proporción adecuada. El otro fármaco que se combina con el compuesto de acuerdo con la presente invención incluye fármacos que se han descubierto hasta ahora basándose en el mecanismo mencionado a continuación, así como fármacos que se descubrirán en el futuro.

Por ejemplo, cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se usa como un agente terapéutico para la lesión del cartílago, el compuesto se puede usar en combinación con, por ejemplo, proteína morfogenética ósea (BMP), fármaco esteroideo, fármaco antiinflamatorio no esteroideo, preparado de ácido hialurónico, prostaglandinas, factores de crecimiento, derivado de vitamina D, derivado de la vitamina A, inhibidor de la metaloproteínasa, inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), inhibidor de la elastasa, preparado de glicosaminoglicano, oligodeoxinucleótido señuelo NFκB, fármaco opioide analgésico, y fármaco analgésico no opioide, sulfato de condroitina o similares.

Por ejemplo, cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se usa como un agente terapéutico para el glaucoma, el compuesto se puede usar en combinación con, por ejemplo, un agonista del nervio simpático (agonista α₂: por ejemplo, clorhidrato de apraclonidina, etc., agonista β₂: por ejemplo, clorhidrato de dipivefrina, etc.), agonista del nervio parasimpático (por ejemplo, clorhidrato de pilocarpina, carbacol, demecario, ecotiofato o bromuro de distigmina, etc.), supresor del nervio simpático (bloqueante α₁: por ejemplo, clorhidrato de bunazosina, etc., bloqueante β: por ejemplo, maleato de timolol, clorhidrato de befunolol, clorhidrato de carteolol o clorhidrato de betaxolol, etc., bloqueante α₁β: por ejemplo, clorhidrato de levobunolol, nipradilol, etc.), fármaco de prostaglandina (por ejemplo, unoprostona de isopropilo, latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, agonista de EP₂, agonista de EP₄ o un agonista de DP, etc.), inhibidor de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida, diclofenamida, metazolamida, clorhidrato de dorzolamida o brinzolamida, etc.), fármaco hiperosmótico (por ejemplo, glicerina, preparados que se componen de glicerina y fructosa, isosorbida o D-manitol, etc.), inhibidor de ROCK (Rho quinasa) (por ejemplo, Y-27632, ripasudil o AR-13324, etc.), antagonista de NMDA o similares.

En la combinación, la proporción en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención con respecto al fármaco no se limita a uno en particular. Con respecto al otro fármaco, se pueden usar en combinación dos o más tipos cualquiera iguales o diferentes de fármacos.

La cantidad del otro fármaco para la administración en combinación con el compuesto de acuerdo con la presente invención se puede aumentar o reducir apropiadamente basándose en la cantidad de dosis empleada clínicamente del fármaco o un fármaco análogo del mismo. La proporción en la formación de compuestos del compuesto de acuerdo con la presente invención y el otro fármaco se puede controlar de manera apropiada teniendo en cuenta la edad y el peso del sujeto a quien se vaya a administrar, del método de administración, del período de administración, la enfermedad que se vaya a tratar, el síntoma y similares. Es posible combinar aproximadamente de 0,01 a 100 partes en peso del otro fármaco basándose en 1 parte en peso del compuesto de acuerdo con la presente invención. Con respecto al otro fármaco, se pueden usar múltiples tipos de fármacos. Además de los fármacos mencionados anteriormente, el otro fármaco puede ser un fármaco que tenga el mismo mecanismo de acción que los fármacos mencionados anteriormente. El otro fármaco incluye fármacos que se han descubierto hasta la fecha, así como fármacos que se descubrirán en el futuro.

La cantidad del compuesto de acuerdo con la presente invención que se va a administrar puede variar dependiendo de la edad, del peso corporal, de la afección, del efecto terapéutico, del método de administración, del período de tratamiento y similares. En general, el compuesto puede administrarse por vía oral a una dosis única de 1 mg a 300 mg una o varias veces al día por adulto, o puede administrarse por vía parenteral a una dosis única de 0,1 mg a 150 mg de una vez a varias veces al día por adulto, o puede administrarse por vía intravenosa de manera sostenible durante 1 a 24 horas al día. Entre las administraciones parentales, particularmente en el caso de una gota ocular, una gota ocular que tiene una concentración preferentemente del 0,000001 al 5 % (p/v), más preferentemente, del 0,00001 al 0,05 % (p/v) puede aplicarse gota a gota una a varias gotas cada vez a una frecuencia de una a varias veces (por ejemplo, de una a ocho veces) al día. En el caso de una pomada ocular, se puede aplicar una pomada ocular que tenga una concentración preferentemente del 0,000001 al 5 % (p/p), más preferentemente, del 0,00001 al 0,05 % (p/p) con una frecuencia de una a varias veces (por ejemplo, de una a cuatro veces) al día.

Como se ha mencionado anteriormente, la cantidad que se va a administrar varía dependiendo de diversas condiciones. Por lo tanto, puede bastar que la cantidad que se vaya a administrar sea inferior a la cantidad que se vaya a administrar mencionada anteriormente, o puede ser necesario que la cantidad que se vaya a administrar sea superior a la cantidad que se vaya a administrar mencionada anteriormente.

Para usar el compuesto de acuerdo con la presente invención como un solo fármaco o un fármaco acompañado de otros fármacos para la prevención y/o el tratamiento de dichas enfermedades, en general, se forman preparados con principios activos y diversos aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables, y se administran en forma de

preparado oral o parenteral sistémica o localmente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se refieren a los materiales, excepto los principios activos, que generalmente se usan para los preparados. Los excipientes farmacéuticamente aceptables son preferentemente excipientes que son inocuos, y no muestran ningún efecto farmacológico ni inhiben el efecto de tratamiento de los principios activos a la dosis de los productos farmacéuticos.

- 5 Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden usarse para potenciar la eficacia de los principios activos, facilitar la producción de los fármacos, estabilizar la calidad y mejorar la facilidad de uso. Específicamente, el material descrito en "*Iyakuhintenkabutujiten*" (yakujinippousha, 2000), (editado por International Pharmaceutical Excipients Council Japan), puede seleccionarse de acuerdo con las intenciones.
- 10 Las formas farmacéuticas para la administración incluyen, por ejemplo, preparado oral (por ejemplo: comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones orales, jarabes, agentes de gelatina orales, etc.), preparados para la mucosa oral (por ejemplo: comprimidos para aplicación en la mucosa oral, pulverizados para la aplicación en la mucosa oral, preparados semisólidos para la aplicación en la mucosa oral, gárgaras, etc.), preparados para inyección (por ejemplo: inyecciones, etc.), preparados para diálisis (por ejemplo: agentes de diálisis, etc.), preparado para inhalación (por ejemplo: inhalaciones, etc.), preparado para aplicación oftálmica (por ejemplo: líquidos y soluciones oftálmicas, pomadas oftálmicas, etc.), preparado para aplicación ótica (por ejemplo: preparado ótico, etc.), preparado para la aplicación nasal (preparados nasales, etc.), preparados rectales (por ejemplo: supositorios, preparados semisólidos para aplicación rectal, enemas para aplicación rectal, etc.), preparados para aplicación vaginal (por ejemplo: comprimidos para uso vaginal, supositorios para uso vaginal, etc.) y preparado para aplicación cutánea (por ejemplo: preparados sólidos para aplicación cutánea, líquidos y soluciones para aplicación cutánea, pulverizados, pomada, cremas, geles, parches, etc.).

[Preparado oral]

- 25 El preparado oral incluye, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos y solución para la administración oral, jarabes, gelatinas para la administración oral, etc. Como preparado oral, hay formas farmacéuticas de liberación inmediata que muestran un patrón de liberación de los principios activos que no se modifica intencionalmente, y las formas farmacéuticas de liberación modificada son preparados que muestran un patrón modificado de principios activos que se modifica adecuadamente para el fin deseado por medio de un diseño de formulación y/o métodos de fabricación específicos. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen preparados con recubrimiento entérico y de liberación prolongada. Los preparados con recubrimiento entérico (liberación retardada) liberan la mayor parte de los principios activos no en el estómago, sino principalmente en el intestino delgado, para prevenir la degradación o descomposición de los principios activos en el estómago o para disminuir la irritación de los principios activos en el estómago. En general, los preparados con recubrimiento entérico están recubiertos de una película entérica insoluble en ácido. Los preparados de liberación prolongada están diseñados para controlar la velocidad de liberación y el período de liberación de los principios activos y para restringir la liberación a sitios apropiados del tracto gastrointestinal con el fin de disminuir la frecuencia de dosificación y/o reducir los efectos adversos o secundarios. En general, los preparados de liberación prolongada se preparan usando agentes adecuados que prolongan la liberación de los principios activos. Las formas farmacéuticas orales tales como las cápsulas, los gránulos y los comprimidos pueden recubrirse con agentes de recubrimiento apropiados, tales como azúcares, alcoholes de azúcar o polímeros, con el fin de permitir la ingestión fácil o prevenir la degradación de los principios activos.

(1) Comprimidos

- 45 Los comprimidos son preparados sólidos que tienen una forma y un tamaño deseados, destinados a la administración oral, e incluyen comprimidos que se deshacen por vía oral, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos solubles, además de los comprimidos denominados comprimidos normales, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos de múltiples capas y comprimidos recubiertos a presión, etc. En general, los comprimidos normales se preparan de acuerdo con los siguientes métodos (a), (b) y (c):

- 55 (a) Se mezclan homogéneamente los principios activos y los excipientes tales como diluyentes, aglutinantes y disgregantes, se granulan con agua o una solución aglutinante mediante métodos adecuados, se mezclan con un lubricante y luego se comprimen hasta obtenerse la forma y el tamaño deseados;
- (b) Se mezclan homogéneamente los principios activos y los excipientes tales como diluyentes, aglutinantes y disgregantes, y luego se comprimen directamente, o se comprimen tras la adición de los principios activos y del lubricante a los gránulos preparados previamente a partir de excipientes, y luego se mezcla homogéneamente;
- 60 (c) se mezclan homogéneamente los principios activos y excipientes tales como diluyentes y aglutinantes, se humedecen con un disolvente, se forma una cierta forma y tamaño, y luego se seca mediante métodos adecuados;

- Los comprimidos recubiertos con película se pueden preparar, normalmente, recubriendo comprimidos normales usando agentes de recubrimiento adecuados tales como polímeros. Los comprimidos recubiertos de azúcar pueden prepararse, normalmente, recubriendo comprimidos normales con el uso de agentes de recubrimiento adecuados que incluyen azúcares y alcoholes de azúcar. Los comprimidos de múltiples capas se pueden preparar comprimiendo gránulos de diferentes composiciones para formar comprimidos estratificados mediante un método adecuado. Los

comprimidos recubiertos a presión se pueden preparar comprimiendo los gránulos para cubrir los comprimidos de núcleo interno con diferentes composiciones. Además, los comprimidos se pueden preparar como comprimidos con recubrimiento entérico o comprimidos de liberación programada mediante métodos adecuados y bien conocidos. Los comprimidos disgregantes orales, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos solubles son comprimidos a los que se añade una función distinta seleccionando excipientes adecuados, y pueden prepararse de acuerdo con dichos métodos. Los comprimidos disgregantes orales son comprimidos que se disuelven o deshacen rápidamente en la cavidad bucal. Los comprimidos masticables son comprimidos que se administran por masticación. Los comprimidos efervescentes son comprimidos que se disuelven o dispersan rápidamente con burbujas en el agua; Los comprimidos dispersables son comprimidos que se administran tras su dispersión en agua. Los comprimidos solubles son comprimidos que se administran después de haberse disuelto en agua. Los comprimidos efervescentes se pueden preparar usando sustancias ácidas adecuadas y carbonatos o hidrogenocarbonatos como excipientes.

(2) Cápsulas

Las cápsulas son preparados encerrados en cápsulas o envueltas con bases de cápsula, destinadas a la administración oral. Las cápsulas se clasifican en cápsulas duras y cápsulas blandas. Las cápsulas duras pueden prepararse mediante un método en el que una mezcla homogénea de principios activos con diluyentes y otros excipientes adecuados, o gránulos o masas formadas preparados mediante métodos adecuados, se rellenan en cubiertas de cápsulas tal como están o tras una ligera compresión. Las cápsulas blandas pueden prepararse mediante un método en el que se mezclan los principios activos y los excipientes adecuados, se encierran en una base de cápsula adecuada, tal como gelificación plastificada mediante la adición de glicerina, D-sorbitol, etc. y se moldean en una forma y un tamaño adecuados. Las cápsulas se pueden preparar como cápsulas con recubrimiento entérico o de liberación prolongada mediante un método bien conocido adecuado. Se pueden añadir agentes colorantes y conservantes, etc. a las bases de cápsula.

(3) Gránulos

Los gránulos son preparados que se preparan mediante granulación, e incluyen gránulos efervescentes además de los que se denominan en general gránulos. Los gránulos se pueden preparar mediante los siguientes métodos (a), (b), y (c).

(a) A los principios activos en polvo, se añaden diluyentes, aglutinantes, disgregantes u otros excipientes adecuados; se mezcla para homogeneizar y se granula mediante un método adecuado.

(b) A los principios activos previamente granulados, se añaden excipientes tales como diluyentes y se mezcla para homogeneizar.

(c) A los principios activos previamente granulados, se añaden excipientes tales como diluyentes y se granulan mediante un método adecuado.

Los gránulos pueden recubrirse si es necesario, y pueden prepararse en forma de gránulos con recubrimiento entérico o de liberación prolongada. Los gránulos efervescentes se pueden preparar usando sustancias ácidas adecuadas y carbonatos o hidrogenocarbonatos. Los gránulos efervescentes son gránulos que se disuelven o dispersan rápidamente con burbujas en el agua. Los gránulos se pueden preparar como agentes de grano fino ajustando el tamaño de partícula.

(4) Polvos

Los polvos son preparados en forma de polvo, y, en general, se preparan mezclando homogéneamente los principios activos con diluyentes u otros excipientes adecuados.

(5) Líquidos y solución para la administración oral

Los líquidos y la solución para la administración oral son preparados en forma líquida o en estado gelatinoso fluido y viscoso, y los elixires, las suspensiones, las emulsiones y las limonadas se incluyen en esta categoría, además de los denominados en general líquidos y solución para la administración oral. Los líquidos y la solución para la administración oral, en general, se preparan disolviendo, emulsionando o suspendiendo los principios activos en agua purificada junto con excipientes, y filtrando si es necesario. Los elixires son preparados líquidos transparentes, edulcorados y aromáticos, que contienen etanol, y en general, se preparan disolviendo principios activos sólidos o sus extractos en etanol y agua purificada, añadiendo agentes aromáticos y sacarosa, otros azúcares o agentes edulcorantes, y clarificando mediante filtración u otro procedimiento. Las suspensiones son preparados líquidos de principios activos suspendidos fina y homogéneamente en un vehículo, y en general, se preparan mediante la adición de un agente de suspensión u otros excipientes adecuados, y agua o aceite purificados, a principios activos sólidos, y suspendiendo de manera homogénea en su totalidad mediante un método adecuado. Las emulsiones son preparados líquidos de principios activos emulsionados fina y homogéneamente en un vehículo líquido, y en general, se preparan añadiendo agentes emulsionantes y agua purificada a principios activos líquidos, y emulsionando fina y homogéneamente mediante un método adecuado. Además, las limonadas son preparados líquidos transparentes

agridulces, destinados a la administración oral.

(6) Jarabes

- 5 Los jarabes son preparados líquidos o sólidos viscosos que contienen azúcares o agentes edulcorantes, e incluyen los preparados para jarabes. En general, los jarabes se preparan disolviendo, mezclando, suspendiendo o emulsionando principios activos en una solución de sacarosa, otros azúcares o agentes edulcorantes, o en jarabe simple. Si es necesario, la mezcla se hierve y se filtra mientras está caliente. Los preparados para jarabes son preparados en forma de gránulos o polvos, que se convierten en jarabes mediante la adición de agua. Pueden denominarse "jarabes secos". En general, los preparados para jarabes se preparan con azúcares o agentes edulcorantes de acuerdo con dicho método de preparación de gránulos o polvos.

(7) Gelatinas para la administración oral

- 15 Las gelatinas para la administración oral son preparados gelatinosos no fluidos que tienen una cierta forma y un cierto tamaño, y que normalmente se preparan mezclando los principios activos con excipientes adecuados y base de gel polimérico, gelatinizando y formando una cierta forma y un cierto tamaño mediante un método adecuado.

[Preparado para la aplicación en la mucosa oral]

- 20 (1) Comprimidos para la aplicación en la mucosa oral
- Los comprimidos para la aplicación en la mucosa oral son preparados sólidos que tienen una cierta forma, e incluyen trociscos/grageas, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos mucoadhesivos y gomas de mascar medicinales. En general, los preparados para la aplicación en la mucosa oral se preparan de acuerdo con dicho método de comprimidos. Los trociscos/las grageas son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral, que se disuelven o desintegran gradualmente en la boca. Los comprimidos sublinguales son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral, a partir de los que los principios activos se disuelven rápidamente por vía sublingual y se absorben a través de la mucosa oral. Los comprimidos bucales son comprimidos para aplicaciones en la mucosa oral, a partir de las que los principios activos se disuelven gradualmente entre la mejilla y los dientes, y se absorben a través de la mucosa oral. Los comprimidos mucoadhesivos son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral que se aplican mediante la adhesión a la mucosa oral. Las gomas de mascar medicinales son comprimidos para la aplicación en la mucosa oral, que liberan los principios activos al masticarse.

- 35 (2) Pulverizados para la aplicación en la mucosa oral

El pulverizado para la aplicación en la mucosa oral es un preparado en el que los principios activos se aplican mediante pulverización en la cavidad oral en forma de bruma, polvo, espuma o pasta, y en general, se prepara mediante la disolución o la suspensión de los principios activos y los excipientes adecuados en un disolvente, la filtración, cuando sea necesario, y rellenando un recipiente junto con gas licuado o comprimido, o la disolución o la suspensión de los principios activos y los excipientes adecuados en un disolvente, y rellenando en un recipiente, y el acoplamiento de una bomba para pulverizar.

- 45 (3) Preparados semisólidos para aplicación en la mucosa oral

Los preparados semisólidos para aplicación en la mucosa oral son preparados en forma de crema, gel o pomada, destinados a la aplicación en la mucosa oral. En general, los preparados semisólidos para la aplicación en la mucosa oral se preparan emulsionando los principios activos junto con excipientes, usando agua purificada y componente oleoso tal como la vaselina, u homogeneizando los principios activos junto con excipientes adecuados con el uso de gel polimérico o aceite y grasas como base. Las cremas son preparados semisólidos, que están en forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los preparados hidrófobos en forma de emulsiones de agua en aceite pueden denominarse "cremas oleosas". En general, las cremas se preparan mezclando homogéneamente y emulsionando un componente de fase oleosa y un componente de fase acuosa, ambos calentados, de los que cualquiera de los dos contiene los principios activos. Los componentes tienen los siguientes constituyentes. Componente de la fase oleosa: vaselina, alcoholes grasos, etc., con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados. Componente de la fase acuosa: agua purificada con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados. Los geles son preparados gelatinosos. Hay geles acuosos y geles oleosos. Generalmente, los geles acuosos se preparan añadiendo polímeros, otros excipientes y agua purificada a los principios activos, disolviéndolos o suspendiéndolos, y gelatinizando mediante calentamiento y enfriamiento o añadiendo agentes gelatinizantes. En general, los geles oleosos se preparan mediante la adición de bases oleosas líquidas tales como glicoles, alcoholes grasos y otros excipientes a los principios activos y mezclando. Las pomadas son preparados semisólidos, que disuelven o dispersan principios activos en una base. Existen dos tipos, pomadas hidrófobas y pomadas hidrófilas. En general, las pomadas hidrófobas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófobas tales como aceites grasos, ceras o parafina, la adición y mezcla de los principios activos en la base para disolverlos o dispersarlos, y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo. En general, las pomadas hidrófilas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófilas tales como el macrogol, la adición y mezcla de los principios activos en las

bases, y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo.

(4) Preparados para hacer gárgaras

- 5 Los preparados para hacer gárgaras son preparados líquidos destinadas a aplicarse localmente en las cavidades de la boca y de la garganta. Los preparados de tipo sólido que se disuelven en agua antes de su uso también se incluyen en esta categoría. En general, los preparados para hacer gárgaras se preparan disolviendo los principios activos en un disolvente junto con excipientes adecuados, y filtrando cuando sea necesario. Los preparados sólidos se preparan de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos o gránulos.

10

[Preparado para inyección]

(1) Inyecciones

- 15 Las inyecciones son preparados estériles para administrarse directamente en el cuerpo a través de la piel, de un músculo o de un vaso sanguíneo, por lo general, en forma de una solución, una suspensión o una emulsión de los principios activos, o de un sólido que contiene principios activos que se disolverán o suspenderán antes de su uso, e incluyen inyecciones liofilizadas, polvos, jeringas precargadas, cartuchos, infusiones parenterales, Implantes/microgránulos e inyecciones de liberación prolongada, además de las inyecciones denominadas en general.
- 20 Las inyecciones se preparan mediante el siguiente método (a) y (b).

(a) Se disuelven, suspenden o emulsionan los principios activos con o sin excipientes en agua para inyección, o en un vehículo acuoso o no acuoso de manera homogénea, se llenan con ello recipientes para inyección, se sellan y se esterilizan.

25

(b) Se disuelven, suspenden o emulsionan los principios activos con o sin excipientes en agua para inyección, o en un vehículo acuoso o no acuoso, y se filtra de forma aséptica o se prepara de forma aséptica un líquido homogéneo, se llenan con ello recipientes para inyección y se sellan.

30

En general, las inyecciones liofilizadas se preparan disolviendo los principios activos con o sin excipientes tales como diluyentes en agua para inyección, esterilizando la solución mediante filtración aséptica, llenando con la fracción filtrada directamente recipientes individuales para inyección, y liofilizando, o dividiendo la fracción filtrada en envases especiales, que se liofilizan y se transfieren a envases individuales para inyección. En general, el polvo para inyecciones se prepara filtrando de forma aséptica una solución de principios activos, obteniéndose polvos por cristalización de la solución o mezclando más los polvos con excipientes esterilizados, y llenando con los polvos recipientes individuales para inyecciones. En general, las jeringas precargadas para inyección se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando los principios activos con o sin excipientes en un vehículo, y rellenando jeringas. Los cartuchos se usan fijándolos en un dispositivo de inyección para uso exclusivo. En general, los cartuchos para inyección se preparan disolviendo, suspendiendo o emulsionando los principios activos con o sin excipientes en un vehículo, y rellenando los cartuchos. En general, las infusiones parenterales son inyecciones de no menos de 100 ml, destinadas a la administración intravenosa. Los implantes/microgránulos son inyecciones sólidas o en forma de gel, destinadas a la administración subcutánea o intramuscular mediante un dispositivo de implante o tratamiento quirúrgico, con el fin de liberar los principios activos durante un largo período de tiempo. En general, los implantes/microgránulos se preparan en forma de microgránulo, microesfera o gel usando polímeros biodegradables. Las inyecciones de liberación prolongada son inyecciones para la administración intramuscular, con el fin de liberar

35 los principios activos durante un largo período de tiempo, y en general, se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo no acuoso tal como un aceite vegetal, o suspendiendo microesferas preparadas con polímeros biodegradables.

40

45

[Preparados para diálisis]

50

(1) Agentes de diálisis

Los agentes de diálisis son preparados en forma líquida o en forma sólida que se deben disolver antes de su uso, destinados a la diálisis peritoneal o hemodiálisis, e incluyen agentes de diálisis peritoneal y agentes de hemodiálisis.

55

Los agentes de diálisis peritoneal son agentes de diálisis estériles, destinados a usarse para la diálisis peritoneal, y en general, se preparan disolviendo los principios activos con excipientes adecuados en un vehículo para producir cierto volumen, o llenando con los principios activos combinados con excipientes adecuados un recipiente, y sellándolo. Si es necesario, se esteriliza. En el caso de los preparados sólidos que se han de disolver antes de su uso, se pueden preparar de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos o gránulos. Los agentes de hemodiálisis son

60 agentes de diálisis que se usan para la hemodiálisis, y en general, se preparan disolviendo los principios activos con excipientes en un vehículo para producir cierto volumen, o llenando con los principios activos junto con excipientes un recipiente. En el caso de los preparados sólidos que se han de disolver antes de su uso, se pueden preparar de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos o gránulos.

65

[Preparado para inhalación]

Inhalaciones

(1) Las inhalaciones son preparados destinados a la administración en forma de aerosoles en los bronquios o en el pulmón. Las inhalaciones se clasifican en inhaladores de polvo seco, preparados líquidos para inhalación e inhaladores de dosis medidas. Los inhaladores de polvo seco son preparados que suministran un consumo respiratorio constante, destinados a la administración en forma de aerosoles de partículas sólidas, y en general, se preparan mediante la pulverización de los principios activos en partículas finas. Si es necesario, se añaden lactosa u otros excipientes adecuados para formar una mezcla homogénea. Los preparados líquidos para inhalación son inhalaciones líquidas que se administran mediante un dispositivo de inhalación tal como un nebulizador operativo. En general, los preparados líquidos para inhalación se preparan mezclando los principios activos con un vehículo y agentes isotónicos adecuados y/o agentes de ajuste del pH para formar una solución o suspensión, y filtrando cuando sea necesario. Los inhaladores de dosis medidas son preparados que administran una dosis constante de principios activos del recipiente junto con el propulsor cargado. En general, los inhaladores de dosis medidas se preparan disolviendo los principios activos con agentes dispersantes y estabilizantes adecuados en un vehículo para preparar una solución o suspensión, y llenando recipientes resistentes a la presión junto con propulsor líquido, y colocando válvulas dosificadoras.

[Preparado para la aplicación oftálmica]

20 (1) Líquidos y soluciones oftálmicos

Los líquidos y las soluciones oftálmicos son preparados estériles de líquido, o sólidos que se disuelven o suspenden antes de su uso, destinados a la aplicación en el saco conjuntivo o en otros tejidos oculares. En general, los líquidos y las soluciones oftálmicos se preparan disolviendo, suspendiendo principios activos en un vehículo tras añadir excipientes, formando un volumen constante, o mezclando los principios activos y excipientes, y llenando con ellos recipientes.

(2) Pomadas oftálmicas

30 Las pomadas oftálmicas son preparados estériles de semisólido, destinadas a la aplicación en el saco conjuntivo y en otros tejidos oculares. En general, las pomadas oftálmicas se preparan mezclando una solución homogénea de principios activos finamente pulverizados con vaselina u otras bases, y llenando con ellos recipientes.

[Preparado para la aplicación ótica]

35 (1) Preparado ótico

Los preparados óticos son preparados líquidos, semisólidos o sólidos que se han de disolver o suspender antes de su uso, destinados a la aplicación en el oído externo o interno. En general, los preparados óticos se preparan llenando recipientes con líquidos en los que se disuelven o suspenden principios activos y excipientes en un vehículo para obtener un volumen constante, o con polvos en los que se mezclan principios activos y excipientes.

[Preparados para la aplicación nasal]

45 (1) Preparados nasales

Los preparados nasales son preparados destinados a la aplicación en las cavidades nasales o en la membrana mucosa nasal. Los preparados nasales se clasifican en inhaladores nasales de polvo seco y preparados líquidos nasales. Los inhaladores nasales de polvo seco son preparados en polvo fino, destinados a aplicarse en las cavidades nasales. En general, los inhaladores nasales de polvo seco se preparan pulverizando principios activos en partículas moderadamente finas, o mezclando de forma homogénea con excipientes cuando sea necesario. Los líquidos y las soluciones nasales son preparados líquidos, o preparados sólidos que se disuelven o suspenden antes de su uso, destinados a aplicarse en las cavidades nasales. En general, los líquidos y las soluciones nasales se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo junto con excipientes, y filtrando cuando sea necesario. Se pueden usar agentes isotónicos y/o agentes de ajuste del pH.

[Preparados para la aplicación rectal]

60 (1) Supositorios para la aplicación rectal

Los supositorios para la aplicación rectal son preparados semisólidos de una forma y de un tamaño deseados, destinados a la aplicación intrarrectal, que liberan los principios activos al fundirse a la temperatura corporal, o disolverse o dispersarse gradualmente en las secreciones. En general, los supositorios para la aplicación rectal se preparan mezclando homogéneamente los principios activos y excipientes tales como agentes dispersantes y agentes emulsionantes, disolviendo o suspendiendo uniformemente en una base que se licua mediante calentamiento, llenando con un volumen constante del material resultante recipientes, y moldeando en una forma y un tamaño.

Normalmente, se usan bases lipófilas o bases hidrófilas.

(2) Preparados semisólidos para la aplicación rectal

5 Los preparados semisólidos para la aplicación rectal son preparados que están en una forma de crema, gel o pomada destinados a la aplicación en torno o en el interior del ano. En general, los preparados semisólidos para la aplicación rectal se preparan emulsionando los principios activos con excipientes en agua purificada y componentes oleoso tal como la vaselina, o mezclando homogéneamente los principios activos y los excipientes en una base de grasa o gel polimérico. En general, las cremas para la aplicación rectal se preparan mezclando homogéneamente y emulsionando un componente de fase oleosa (tal como vaselina, alcoholes grasos, etc.) y un componente de fase acuosa (tal como agua purificada con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados), ambos calentados, de los que cualquiera de los dos contiene los principios activos. Los geles para la aplicación rectal son preparados gelatinosos. Hay geles acuosos y geles oleosos. Los geles acuosos se preparan añadiendo polímeros, otros excipientes y agua purificada a los principios activos, y disolviendo o suspendiendo, y gelatinizando mediante calentamiento y enfriamiento, o añadiendo agentes gelatinizantes. Los geles oleosos se preparan mediante la adición de bases oleosas líquidas tales como glicoles, alcoholes grasos y otros excipientes a los principios activos y mezclando. Las pomadas para la aplicación rectal son preparados semisólidos, que disuelven o dispersan principios activos en una base. Existen dos tipos, pomadas hidrófobas y pomadas hidrófilas. En general, las pomadas hidrófobas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófobas tales como aceites grasos, ceras o parafina, la adición y mezcla de los principios activos en las bases para disolverlos o dispersarlos, y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo. En general, las pomadas hidrófilas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófilas tales como el macrogol, la adición y mezcla de los principios activos en las bases, y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo.

25 (3) Enemas para la aplicación rectal

Los enemas para la aplicación rectal son preparados en forma líquida o en estado viscoso y gelatinoso, destinados a aplicaciones a través del ano. En general, los enemas para la aplicación rectal son preparados que se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en agua purificada o un vehículo acuoso adecuado para producir un volumen determinado y rellenando con ello recipientes. Se pueden usar agentes dispersantes, estabilizantes y/o agentes de ajuste del pH.

[Preparados para la aplicación vaginal]

35 (1) Comprimidos para uso vaginal

Los comprimidos para uso vaginal son aplicaciones sólidas de formas y tamaños deseados, destinados a la aplicación en la vagina, que liberan los principios activos al disolverse o dispersarse gradualmente en las secreciones. Los comprimidos para uso vaginal normalmente se preparan de acuerdo con dicho método de preparación de comprimidos.

(2) Supositorios para uso vaginal

45 Los supositorios para uso vaginal son preparados semi-sólidos de formas y tamaño deseados, destinados a la aplicación en la vagina, que liberan los principios activos por fusión a la temperatura del cuerpo, o al disolverse o dispersarse gradualmente en las secreciones. En general, los supositorios para uso vaginal se preparan de acuerdo con dicho método de preparación de supositorios para aplicaciones rectales.

[Preparado para la aplicación cutánea]

50 (1) Preparados sólidos para la aplicación cutánea

Los preparados sólidos para la aplicación cutánea son preparados sólidos para la aplicación cutánea en la piel (incluyendo el cuero cabelludo) o en las uñas. Se incluyen en esta categoría los polvos para la aplicación cutánea. Los polvos para la aplicación cutánea son preparados sólidos en polvo destinados a la aplicación externa. En general, los polvos para la aplicación cutánea se preparan mezclando homogéneamente los principios activos y excipientes tales como diluyentes, y pulverizando la mezcla.

60 (2) Líquidos y soluciones para la aplicación cutánea

Los líquidos y las soluciones para la aplicación cutánea son preparados líquidos destinados a la aplicación en la piel (incluyendo el cuero cabelludo) o en las uñas. Se incluyen en esta categoría los linimentos y las lociones. En general, los líquidos y las soluciones para la aplicación cutánea se preparan mezclando los principios activos y excipientes en un vehículo, y filtrando si es necesario. Los linimentos son preparados líquidos o en suspensión destinados a la aplicación externa en la piel por frotamiento. Las lociones son líquidos externos en los que los principios activos se disuelven, se emulsionan o se dispersan finamente en un vehículo acuoso. En general, las lociones se preparan

disolviendo, suspendiendo o emulsionando los principios activos en agua purificada con excipientes, y volviendo el conjunto homogéneo.

(3) Pulverizado para la aplicación cutánea

5 Los pulverizados para la aplicación cutánea son preparados destinados a pulverizar principios activos sobre la piel en brumas, polvos, formas o estado pastoso. Los pulverizados para la aplicación cutánea se clasifican en aerosoles para la aplicación cutánea y pulverizados de bomba para la aplicación cutánea. En general, el pulverizado para las aplicaciones cutáneas se prepara disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo, filtrando cuando sea necesario y llenando con ello recipientes. Los aerosoles para la aplicación cutánea son pulverizados que atomizan los principios activos junto con gas licuado o comprimido que llena los recipientes. En general, los aerosoles para la aplicación cutánea se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos en un vehículo, llenando con propulsores licuados recipientes resistentes a la presión, y ajustando una válvula de pulverización continua. En caso necesario, se pueden usar agentes dispersantes y estabilizantes. Los pulverizados de bomba para la aplicación cutánea son pulverizados que atomizan los principios activos de recipientes mediante bombeo. En general, los pulverizados de bomba para la aplicación cutánea se preparan disolviendo o suspendiendo los principios activos con excipientes en un vehículo, llenando recipientes con ellos y colocando bombas en los recipientes.

(4) Pomadas

20 Las pomadas son preparados semisólidos que se aplican en la piel, que disuelven o dispersan principios activos en una base. Existen dos tipos, pomadas hidrófobas y pomadas hidrófilas. En general, las pomadas hidrófobas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófobas tales como aceites grasos, ceras o parafina, la adición y mezcla de los principios activos en la base para disolverlos o dispersarlos, y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo. En general, las pomadas hidrófilas se preparan mediante calentamiento para fundir bases hidrófilas tales como el macrogol, la adición y mezcla de los principios activos en las bases, y el amasado del conjunto hasta volverlo homogéneo.

(5) Cremas

30 Las cremas son preparados semisólidos que se aplican en la piel, que están en forma de emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los preparados hidrófobos en forma de emulsiones de agua en aceite pueden denominarse "cremas oleosas". En general, las cremas se preparan mezclando homogéneamente y emulsionando un componente de fase oleosa y un componente de fase acuosa, ambos calentados, de los que cualquiera de los dos contiene los principios activos. Los componentes tienen los siguientes constituyentes. Componente de la fase oleosa: vaselina, alcoholes grasos, etc., con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados. Componente de la fase acuosa: agua purificada con o sin agentes emulsionantes u otros excipientes adecuados.

(6) Geles

40 Los geles son preparados gelatinosos destinados a la aplicación en la piel. Hay geles acuosos y geles oleosos. Generalmente, los geles acuosos se preparan añadiendo polímeros, otros excipientes y agua purificada a los principios activos, disolviéndolos o suspendiéndolos, y gelatinizando mediante calentamiento y enfriamiento o añadiendo agentes gelatinizantes. En general, los geles oleosos se preparan mediante la adición de bases oleosas líquidas tales como glicoles, alcoholes grasos y otros excipientes a los principios activos y mezclando.

(7) Parches

50 Los parches son preparados destinados a adherirse a la piel. Los parches se clasifican en cintas/emplastos y cataplasmas/parches de gel. En general, los parches se preparan mezclando los principios activos de manera homogénea con una base tal como un polímero o una mezcla de polímeros, extendiendo sobre una capa de soporte o revestimiento, y cortando en un tamaño dado. Los preparados de tipo de absorción percutánea se pueden preparar usando una membrana que controle la velocidad de liberación. Si es necesario, se pueden usar agentes adhesivos o potenciadores de la penetración. Las cintas/los emplastos son parches que se preparan con bases que prácticamente no contienen agua. En general, las cintas/los emplastos se preparan mezclando homogéneamente los principios activos con o sin excipientes y una base de polímeros naturales o sintéticos no hidrosolubles tales como resinas, plásticos o caucho, y extendiendo sobre un paño, o extendiendo y sellando sobre un paño o película de plástico, cortando en un tamaño dado. Los preparados también pueden prepararse llenando con una mezcla de principios activos y una base con o sin otros excipientes antiadhesivos compuestos de una película de control de la liberación, un soporte y un revestimiento. Las cataplasmas/los geles son parches que usan bases que contienen agua. En general, los parches de cataplasma/gel se preparan mezclando los principios activos, agua purificada y glicerina u otros materiales líquidos, o mezclando y amasando polímeros naturales o sintéticos, que son hidrosolubles o absorbentes de agua, con agua purificada, añadiendo los principios activos, mezclando el conjunto homogéneamente, extendiéndolo sobre un paño o una película, y cortando en un tamaño dado.

65 Ejemplos

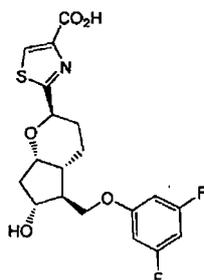
A continuación, en el presente documento, se describirá la presente invención en detalle con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos.

5 Los disolventes que se muestran entre paréntesis en el apartado de separación por cromatografía y TLC representan los disolventes de elución o disolventes de revelado usados, y las proporciones están en volumen.

Los datos de RMN son datos de RMN de ^1H medidos a 300 MHz, a menos que se especifique lo contrario.

10 Los disolventes entre paréntesis de los apartados de RMN son los disolventes usados para las mediciones.

Los nombres de los compuestos usados en el presente documento se nombran usando un programa informático, ACD/Name Batch (nombre comercial registrado), 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 la siguiente fórmula:



15 se denomina ácido 2-((2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-((3,5-difluorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidro-ciclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico.

20 [Ejemplos de producción]

Ejemplo de referencia 1:

25 (3aR,4S,5R,6aS)-4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (Compuesto de referencia 1)

30 Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (2,1 l) e imidazol (183 g) a (3aR,4S,5R,6aS)-4-(hidroximetil)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ona (458 g) bajo una corriente de nitrógeno, y luego se añadió a ello *tert*-butildifenilclorosilano (541 g) gota a gota bajo enfriamiento con hielo. El producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió etanol (57 ml) a la solución de reacción, y después se agitó la solución resultante durante 30 minutos. Se añadieron *tert*-butiléter metílico y ácido clorhídrico 0,5 N a la solución de reacción. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto así producido se usó en la siguiente reacción sin purificación.

35 TLC: Rf: 0,45 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo de referencia 2:

40 (3aR,4S,5R,6aS)-4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furan-2-ol (Compuesto de referencia 2)

45 Se añadió tolueno (1,5 l) al Compuesto de referencia 1 (463 g) bajo una corriente de nitrógeno, se enfrió el producto resultante con hielo seco/metanol, y luego se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1,00 M/tolueno (995 ml) gota a gota a la solución. La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y después se añadió gota a gota una solución acuosa (600 ml) de L-tartrato de sodio y potasio (434 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación, se añadieron *tert*-butiléter metílico (500 ml) y agua (500 ml) a la solución de reacción. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto así producido se usó en la siguiente reacción sin purificación.

50 TLC: Rf: 0,25 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo de referencia 3:

55 (1S,2R,3S,4R)-3-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(3-metoxialil)-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)ciclopentanol

(Compuesto de referencia 3)

Se añadió tetrahidrofurano(2,3 l) a *tert*-butóxido de potasio al 85 % (298 g) bajo una corriente de nitrógeno, y después se añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (775 g) a la solución resultante bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la solución de reacción durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, y después se añadió una solución de Compuesto de referencia 2 (488 g) en tetrahidrofurano (600 ml) gota a gota a la solución de reacción. Se agitó la solución de reacción durante 30 minutos bajo enfriamiento con hielo, y después se añadió agua (100 ml) gota a gota a la solución de reacción. Se añadieron agua y solución saturada de salmuera a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, se añadieron diisopropiléter (400 ml) y hexano (400 ml) al residuo (1100 g), y la solución resultante se filtró, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:0→10:1→5:1→2:1), produciendo el compuesto del título (418 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf: 0,45 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo de referencia 4:

(4a*R*,5*S*,6*R*,7a*S*)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)octahidrociclopenta[*b*]piran-2,6-diol (Compuesto de referencia 4)

Se añadieron tetrahidrofurano(600 ml), agua (600 ml) y ácido acético (1,2 l) al Compuesto de referencia 3 (418 g) bajo una corriente de nitrógeno, y la solución resultante se agitó durante 3 horas a una temperatura interna de 55 °C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadieron tolueno (1,5 l) y solución saturada de salmuera (400 ml) a la solución de reacción. La capa orgánica se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, a continuación, se filtró, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0→4:1→2:1→1:3), produciendo el compuesto del título (229 g) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf: 0,20 (hexano: acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo de referencia 5:

Diacetato de (4a*R*,5*S*,6*R*,7a*S*)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)octahidrociclopenta[*b*]piran-2,6-diilo (Compuesto de referencia 5)

Se añadió piridina (900 ml) al Compuesto de referencia 4 (229 g) bajo una corriente de nitrógeno, y después se añadió anhídrido acético (182 g) gota a gota a la solución de reacción durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante una noche, y se vertió la solución de reacción en una solución compuesta de tolueno (500 ml), agua (1,2 l) y hielo (600 g) para terminar la reacción. La solución de reacción se extrajo con tolueno, y después se lavó la capa orgánica con agua, ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto así producido se usó en la siguiente reacción sin purificación. TLC: Rf: 0,25 (hexano: acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo de referencia 6:

Acetato de (2*R*,4a*R*,5*S*,6*R*,7a*S*)-5-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cianoctahidrociclopenta[*b*]piran-6-ilo (Compuesto de referencia 6)

Se añadieron acetonitrilo anhidro (1,4 l) y cianuro de trimetilsililo al 96 % (91,9 g) al Compuesto de referencia 5 (268 g) bajo una corriente de nitrógeno, y después se añadió tetracloruro de estaño 1 M/diclorometano (494 ml) gota a gota a la solución resultante bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la solución de reacción durante 40 minutos bajo enfriamiento con hielo, y a continuación, se vertió la solución de reacción en una solución compuesta de hidrogenocarbonato sódico (468 g), hielo (600 g) y agua (600 ml) para finalizar la reacción. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución mezclada, y después se extrajo la solución de reacción, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo/hexano (1:1). La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto así producido se usó en la siguiente reacción sin purificación. TLC: Rf: 0,35 (hexano: acetato de etilo = 4:1).

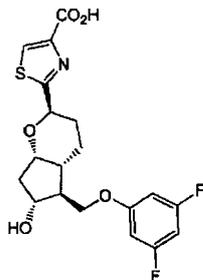
1:1→1:2), produciendo el compuesto del título (31 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,74 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,40; 1,68-1,79; 1,92-2,07; 2,10; 2,15-2,28; 2,36-2,48; 2,50; 4,05; 4,30; 5,18; 6,39-6,44; 8,18.

5 Ejemplo 1:

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,5-difluorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1)



10

Se añadieron etanol (1,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (140 μl) al Compuesto A (31 mg), y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió resina AG50W-X8 (nombre comercial) (200 mg) a la solución de reacción, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la solución de reacción a través de un filtro de vidrio, y se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título (31 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,40 (diclorometano: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,58-1,94; 2,01-2,24; 3,85; 4,01; 4,05-4,18; 5,07; 6,65-6,80; 8,25.

20 Ejemplos 1 (1) a 1 (28)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 1, a excepción de que, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

25

Ejemplo 1 (1):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[[3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil] octahidro-ciclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-1)

30 TLC: Rf: 0,42 (diclorometano: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,77; 1,87; 2,00-2,11; 2,12-2,22; 2,27; 2,47; 3,96; 4,06; 4,21; 5,22; 6,74; 6,81; 7,27; 8,30.

Ejemplo 1 (2):

35 Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-fluorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-2)

TLC: Rf 0,41 (diclorometano: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,75; 1,88; 1,98-2,20; 2,27; 2,46; 3,95; 4,04; 4,15; 4,22; 5,22; 6,57-6,68; 7,20; 8,30.

40 Ejemplo 1 (3):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,4-difluorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-3)

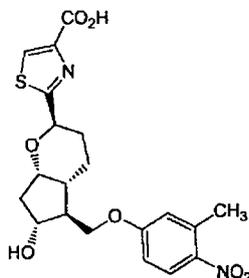
45 TLC: Rf: 0,38 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,66-1,79; 1,81-1,91; 1,97-2,20; 2,25-2,34; 2,41-2,50; 3,91; 4,01; 4,14-4,27; 5,22; 6,58; 6,71; 7,05; 8,32.

Ejemplo 1 (4):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-4)

5



TLC: Rf: 0,44 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

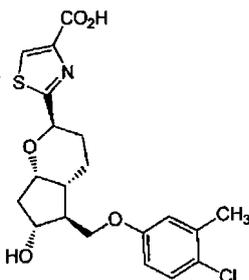
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,65-1,81; 1,83-1,94; 1,97-2,21; 2,25-2,35; 2,44-2,56; 2,63; 4,04; 4,09-4,27; 5,23; 6,78; 6,79; 8,07; 8,32.

10

Ejemplo 1 (5):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-5)

15



TLC: Rf: 0,41 (diclorometano: metanol: ácido acético = 90:10:1);

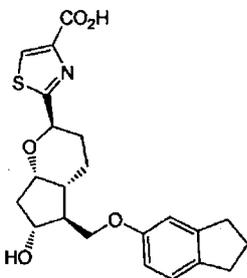
RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,60-1,94; 2,02-2,23; 2,28; 3,85; 3,94; 4,06; 4,12; 4,89; 5,08; 6,79; 6,95; 7,27; 8,35.

20

Ejemplo 1 (6):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-6)

25



TLC: Rf: 0,42 (diclorometano: metanol: ácido acético = 90:10:1);

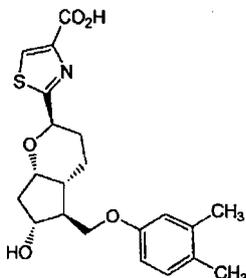
RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,60-1,94; 1,95-2,23; 2,69-2,84; 3,80-3,96; 4,03; 4,11; 5,06; 6,66; 6,80; 7,07; 8,31.

30

Ejemplo 1 (7):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,4-dimetilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexa[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-7)

5



TLC: Rf: 0,47 (diclorometano: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,60-1,94; 2,01-2,23; 2,12; 2,16; 3,80-3,95; 4,02; 4,12; 4,89; 5,07; 6,64; 6,73; 7,00; 8,33.

10

Ejemplo 1 (8):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclohexa[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-8)

15

TLC: Rf: 0,37 (diclorometano: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59-1,95; 2,02-2,25; 3,88; 4,09-4,20; 4,23; 5,05; 7,15; 8,08; 8,19.

Ejemplo 1 (9):

20

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-clorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexa[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-9)

TLC: Rf: 0,37 (diclorometano: metanol: ácido acético = 90:10:1);

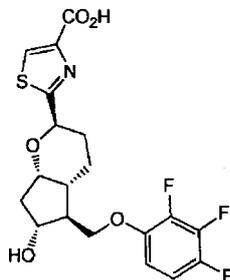
RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59-1,94; 2,02-2,25; 3,86; 3,95; 4,07; 4,11; 4,90; 5,08; 6,95; 7,30; 8,40.

25

Ejemplo 1 (10):

30

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(2,3,4-trifluorofenoxi)metil]octahidrociclohexa[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-10)



TLC: Rf: 0,43 (diclorometano: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,59-1,96; 2,02-2,25; 3,86; 4,06; 4,10; 4,19; 5,06; 6,99-7,10; 7,19-7,32; 8,20.

35

Ejemplo 1 (11):

40

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-ciano-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexa[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-11)

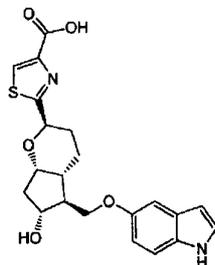
TLC: Rf: 0,04 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,28; 1,74; 1,87; 2,01; 2,06-2,19; 2,29; 2,47; 2,50; 4,00; 4,07; 4,20; 4,23; 5,22; 6,75; 6,79; 7,50; 8,32.

Ejemplo 1 (12):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(1-*H*-indol-5-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-12)

5



TLC: Rf: 0,26 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);

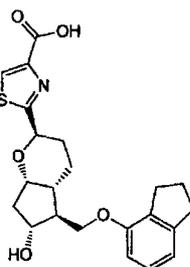
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,76; 1,92; 1,98-2,12; 2,16-2,37; 2,48; 3,99; 4,13; 4,24; 5,21; 6,46; 6,83,7,10; 7,18; 7,30 8,06 8,30.

10

Ejemplo 1 (13):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-13)

15



TLC: Rf: 0,50 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,77; 1,90; 1,98-2,10 2,12-2,21 2,28; 2,47; 2,82; 2,91; 3,99; 4,09; 4,23; 5,21; 6,64; 6,85; 7,10; 8,30.

20

Ejemplo 1 (14):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-14)

25

TLC: Rf: 0,70 (diclorometano: metanol = 4:1);

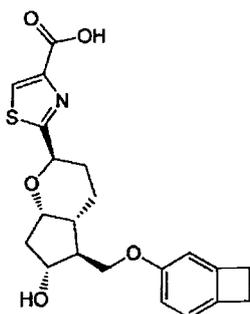
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,16; 1,74; 1,86; 1,99; 2,12; 2,12-2,21; 2,27; 2,27-2,32; 2,44; 2,56; 3,92; 4,05; 4,16-4,22; 5,20; 6,67; 6,69; 7,04; 8,29.

30

Ejemplo 1 (15):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-15)

35

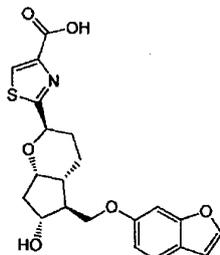


TLC: Rf: 0,45 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,73; 1,88; 1,98; 2,22; 2,28; 2,44; 3,10; 3,91; 4,04; 4,23; 5,21; 6,65; 6,72; 6,93; 8,32.

Ejemplo 1 (16):

5

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(1-benzofuran-6-iloxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-16)



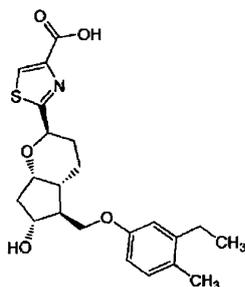
10

TLC: Rf: 0,41 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,76; 1,92; 2,02; 2,08-2,23; 2,30; 2,49; 3,99; 4,11; 4,24; 5,22; 6,68; 6,85; 7,02; 7,43; 7,52; 8,31.

Ejemplo 1 (17):

15

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-17)



20

TLC: Rf: 0,68 (diclorometano: metanol = 4:1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,79; 1,89; 1,95-2,08; 2,12-2,32; 2,23; 2,44; 2,58; 3,92; 4,07; 4,17; 4,24; 5,21; 6,62; 6,71; 7,02; 8,30.

Ejemplo 1 (18):

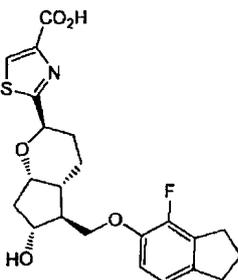
Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-18) TLC: Rf: 0,59 (diclorometano: metanol = 4:1);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,76; 1,93; 2,01-2,16; 2,24-2,33; 2,50; 2,92; 3,95; 4,20; 4,25; 5,21; 6,70; 7,02; 8,30.

30

Ejemplo 1 (19):

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-19)

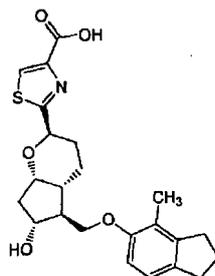
35



TLC: Rf: 0,19 (diclorometano: metanol: agua = 90:10:1);
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,60-1,95; 1,99-2,22; 2,78-2,90; 3,86; 3,96; 4,08-4,18; 4,28; 4,90; 5,08; 6,88-6,98; 8,42.

5 Ejemplo 1 (20):

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(4-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-20)



10

TLC: Rf 0,44 (diclorometano: metanol = 4:1);
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,76; 1,95; 1,96-2,22; 2,11; 2,29; 2,47; 2,84; 3,94; 4,06; 4,23; 5,22; 6,64; 6,98; 8,31.

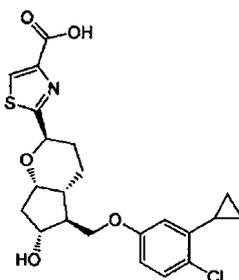
15 Ejemplo 1 (21):

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-21)

20 TLC: Rf: 0,44 (diclorometano: metanol = 4:1);
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,77; 1,95; 1,96-2,22; 2,15; 2,29; 2,47; 2,83; 3,95; 4,07; 4,22; 5,22; 6,72; 6,98; 8,30.

Ejemplo 1 (22):

25 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-22)



30 TLC: Rf 0,42 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,66; 1,01; 1,73; 1,85; 1,98; 2,15; 2,28; 2,43; 3,89; 4,01; 4,18; 4,22; 5,21; 6,44; 6,62; 7,22; 8,31.

Ejemplo 1 (23):

35 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-fluorofenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-23)

TLC: Rf 0,45 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,19; 1,74; 1,87; 1,99; 2,02-2,20; 2,27; 2,45; 3,92; 4,04; 4,19; 4,22; 5,21; 6,57; 6,60; 7,07; 8,30.

40

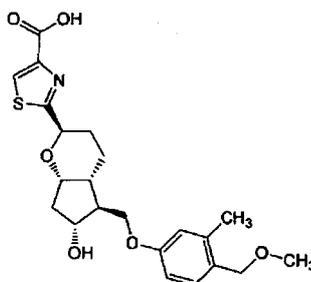
Ejemplo 1 (24):

45 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-24)

TLC: Rf 0,28 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,64; 0,93; 1,23; 1,49-2,36; 2,39-2,48; 2,75; 3,90; 4,03; 4,20; 5,20; 6,49; 6,65; 7,05; 8,29.

Ejemplo 1 (25):

- 5 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[[4-(metoximetil)-3-metilfenoxi]metil] octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-25)



- 10 TLC: Rf 0,48 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,60-2,29; 2,32; 2,39-2,50; 3,36; 3,94; 4,06; 4,14-4,25; 4,38; 5,20; 6,68; 6,72; 7,18; 8,29.

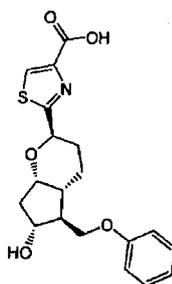
Ejemplo 1 (26):

- 15 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-propilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-26)

- 20 TLC: Rf 0,48 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,99; 1,18; 1,50-2,38; 2,39-2,49; 2,50-2,61; 3,92; 4,05; 4,14-4,24; 5,20; 6,62-6,70; 7,05; 8,29.

Ejemplo 1 (27):

- 25 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-(fenoximetil) octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-27)



- 30 TLC: Rf 0,29 (diclorometano: metanol: agua = 70:10:1);
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,75; 1,92; 2,00; 2,17; 2,27; 2,44; 3,96; 4,09; 4,23; 5,22; 6,88; 6,96; 7,29; 8,32.

Ejemplo 1 (28):

- 35 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,5-diclorofenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 1-28)

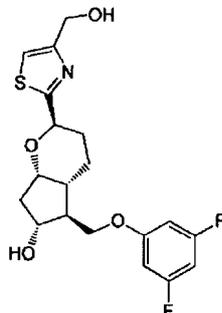
- TLC: Rf 0,29 (diclorometano: metanol: agua = 70:10:1);
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,72; 1,85; 2,00; 2,03-2,14; 2,27; 2,45; 3,95; 4,03; 4,17; 4,23; 5,22; 6,80; 6,96; 8,30.

40

Ejemplo 2:

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,5-difluorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol
(Compuesto 2)

5



Se añadieron tetrahidrofurano(1,0 ml) y borohidruro de litio (12 mg) al Compuesto A (20 mg), y después se agitó a 50 °C durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→0:100), produciendo el compuesto del título (8,2 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

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

RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,69; 1,82; 2,00; 2,09; 2,20; 2,24; 2,46; 2,70; 3,93; 4,04; 4,17; 4,27; 4,77; 5,21; 6,37-6,45; 7,22.

Ejemplos 2 (1) a 2 (21)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 2, a excepción de que, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 2 (1):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-(fenoximetil)octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-1)

TLC: Rf: 0,23 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,69-1,77; 1,83-1,89; 1,96-2,16; 2,19-2,29; 2,47; 3,95; 4,08; 4,17; 4,27; 4,77; 5,19; 6,87; 6,94; 7,20; 7,28.

30

Ejemplo 2 (2):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,5-diclorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol
(Compuesto 2-2)

35

TLC: Rf: 0,21 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,67-1,72; 1,73-1,85; 1,97-2,14; 2,22-2,28; 2,46; 3,93; 4,03; 4,14; 4,26; 4,77; 5,19; 6,79; 6,95; 7,21.

Ejemplo 2 (3):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol
(Compuesto 2-3)

45

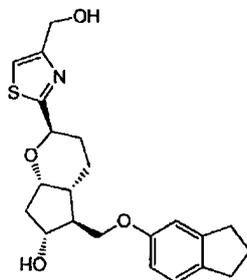
TLC: Rf: 0,19 (acetato de etilo);

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆):δ 1,62-1,87; 2,05-2,26; 2,54; 3,87; 4,14; 4,21; 4,53; 5,03; 5,28; 6,97; 7,03; 8,04.

Ejemplo 2 (4):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-4)

5



TLC: Rf: 0,18 (hexano: acetato de etilo = 2:8);

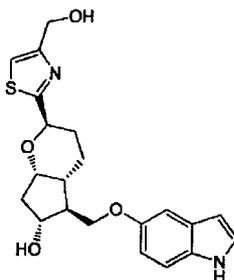
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,64-1,78; 1,80-1,88; 1,94-2,18; 2,19-2,35; 2,79-2,90; 3,91; 4,04; 4,16; 4,25; 4,76; 5,18; 6,66; 6,77; 7,09; 7,20.

10

Ejemplo 2 (5):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1*H*-indol-5-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-5)

15



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

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,73; 1,88; 2,00; 2,06-2,26; 2,49; 2,79; 3,98; 4,12; 4,22; 4,28; 4,77; 5,19; 6,46; 6,83; 7,10; 7,19; 7,27; 8,05.

20

Ejemplo 2 (6):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-6)

25

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

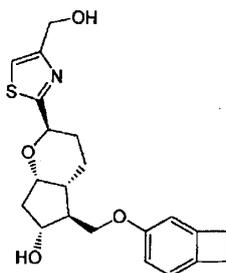
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,17; 1,71; 1,83; 1,97; 2,06-2,15; 2,23; 2,27; 2,45; 2,55; 2,74; 3,90; 4,04; 4,15; 4,26; 4,76; 5,19; 6,67; 6,68; 7,03; 7,19.

30

Ejemplo 2 (7):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-7)

35



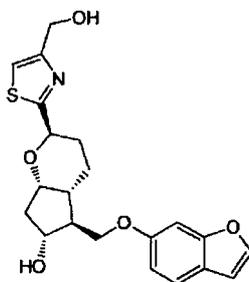
TLC: Rf: 0,48 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,71; 1,84; 1,98; 2,11-2,16; 2,25; 2,45; 3,10; 3,90; 4,03; 4,17; 4,26; 5,19; 6,65; 6,71; 6,93; 7,21.

Ejemplo 2 (8):

5

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(1-benzofuran-6-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-8)



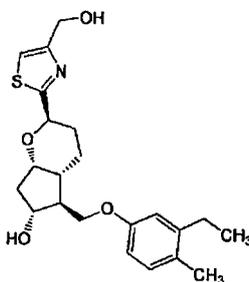
10

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,74; 1,86; 1,99; 2,06-2,17; 2,25; 2,49; 3,99; 4,10; 4,20; 4,28; 4,77; 5,20; 6,68; 6,85; 7,02; 7,20; 7,43; 7,52.

15 Ejemplo 2 (9):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-9)



20

TLC: Rf: 0,19 (hexano: acetato de etilo = 1:3);

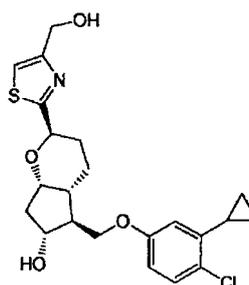
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,71; 1,84; 1,98; 2,04-2,28; 2,22; 2,45; 2,58; 3,91; 4,04; 4,17; 4,26; 4,77; 5,19; 6,62; 6,70; 7,02; 7,20.

25

Ejemplo 2 (10):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-10)

30 TLC: Rf: 0,41 (acetato de etilo);



RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,66; 1,01; 1,70; 1,81; 1,98; 2,05-2,19; 2,23; 2,44; 2,70; 3,88; 4,00; 4,15; 4,25; 4,76; 5,19; 6,43; 6,62; 7,20; 7,22.

Ejemplo 2 (11):

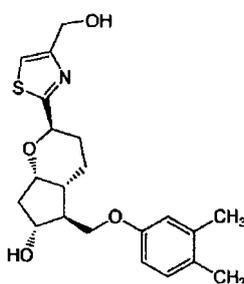
5 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-11)

TLC: Rf: 0,71 (acetato de etilo);

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,64; 0,93; 1,22; 1,62-2,30; 2,38-2,47; 2,76; 3,88; 4,03; 4,16; 4,25; 4,76; 5,18; 6,49; 6,65; 7,04; 7,20.

Ejemplo 2 (12):

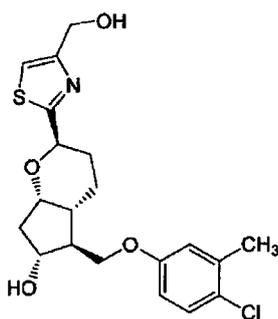
15 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,4-dimetilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-12)



20 TLC: Rf: 0,24 (hexano: acetato de etilo = 2:8);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,64-1,78; 1,79-1,88; 1,93-2,34; 1,99; 2,22; 2,39-2,50; 2,73; 3,91; 4,04; 4,13-4,22; 4,26; 4,77; 5,19; 6,63; 6,70; 7,02; 7,21.

Ejemplo 2 (13):

25 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-13)



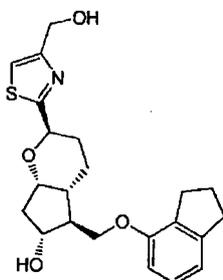
30 TLC: Rf: 0,21 (hexano: acetato de etilo = 2:8);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,64-1,78; 1,79-1,87; 1,93-2,10; 2,13; 2,39-2,50; 2,72; 3,91; 4,02; 4,10-4,21; 4,26; 4,77; 5,19; 6,66; 6,76; 7,21; 7,21.

35

Ejemplo 2 (14):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-14)

5



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

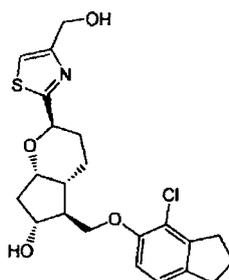
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,74; 1,87; 1,99; 2,02-2,16; 2,26; 2,82; 2,91; 3,99; 4,09; 4,18; 4,27; 5,20,6,64; 6,84; 7,10; 7,20.

10

Ejemplo 2 (15):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-15)

15



TLC: Rf: 0,40 (acetato de etilo);

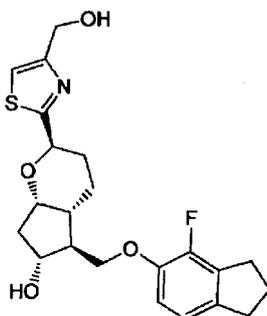
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,76; 1,94; 1,98; 2,00-2,14; 2,19-2,28; 2,50; 2,92; 3,95; 4,10-4,22; 4,28; 4,76; 5,19; 6,70; 7,01; 7,20.

20

Ejemplo 2 (16):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-16)

25



TLC: Rf: 0,35 (acetato de etilo);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,64-1,79; 1,82-1,93; 1,94-2,35,2,42-2,54; 2,78-2,95,3,98; 4,08-4,29; 4,77; 5,18; 6,76; 6,87; 7,21.

30

Ejemplo 2 (17):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[4-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil} octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-17)

5 TLC: Rf: 0,23 (hexano: acetato de etilo = 1:3);
RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,75; 1,93; 1,97-2,17; 2,10; 2,26; 2,49; 2,84; 3,93; 4,06; 4,21; 4,28; 4,77; 5,20; 6,64; 6,98; 7,20.

Ejemplo 2 (18):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-fluorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-18)

10 TLC: Rf: 0,23 (acetato de etilo:hexano = 2:1);
15 RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,19; 1,74; 1,83; 1,99,2,04-2,14; 2,24; 2,45,2,57; 2,72,3,91,4,02; 4,15; 4,26; 4,77; 5,19; 6,57; 6,60; 7,06; 7,20.

Ejemplo 2 (19):

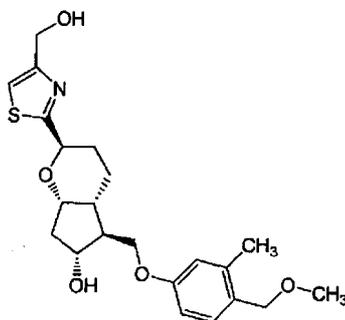
(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,4-difluorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-19)

20 TLC: Rf: 0,15 (acetato de etilo:hexano = 2:1);
25 RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,71; 1,82; 1,98; 2,04-2,17; 2,25; 2,46; 2,70; 3,90; 4,00; 4,13; 4,26; 4,76,5,19; 6,57; 6,70; 7,05; 7,21.

Ejemplo 2 (20):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[4-(metoximetil)-3-metilfenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-20)

30



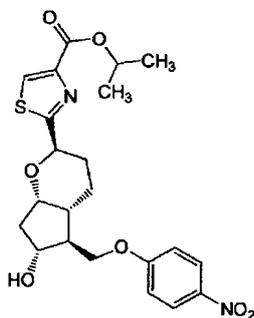
35 TLC: Rf: 0,55 (acetato de etilo);
RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,62-1,78; 1,79-1,87; 1,95-2,27; 2,31; 2,40-2,50; 2,74; 3,35; 3,93; 4,05; 4,16; 4,26; 4,38; 4,76; 5,19; 6,68; 6,71; 7,18; 7,20.

Ejemplo 2 (21):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-propilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 2-21)

40 TLC: Rf: 0,67 (acetato de etilo);
45 RMN de ¹H (CDCl₃):δ 0,99; 1,18; 1,50-1,79; 1,80-1,89; 1,94-2,29; 2,39-2,49; 2,50-2,62; 2,74; 3,91; 4,04; 4,17; 4,27; 4,77; 5,19; 6,62-6,70; 7,05, 7,20.

Ejemplo 3: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3)



5 Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml), carbonato potásico (70 mg) y 2-yodopropano (30 μ l) a ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (20 mg) que se produjo llevando a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 1, a excepción de que se usó 4-nitrofenol en lugar de 3,5-difluorofenol. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una

10 noche. La solución de reacción se filtró, y después se lavó con *N,N*-dimetilformamida (1,0 ml). Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (40 μ l) a la fracción filtrada así producida, y después se concentró la solución a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→4:4), produciendo el compuesto del título (11 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,58 (hexano: acetato de etilo = 1:3);

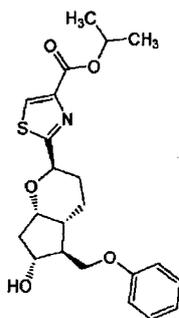
15 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,71; 1,86; 2,00-2,17; 2,21-2,40; 2,50; 2,59; 4,06; 4,15; 4,16; 4,26; 5,22; 5,27; 6,95; 8,14; 8,19.

Ejemplos 3 (1) a 3 (12)

20 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3, excepto que en lugar de 4-nitrofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 3 (1): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-(fenoximetil)octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-1)

25



TLC: Rf: 0,58 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

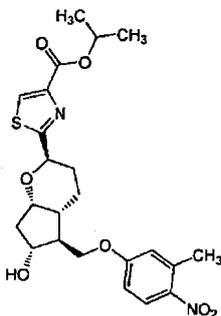
30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,68-1,76; 1,88; 1,96-2,20; 2,28; 2,46; 2,64; 3,94; 4,07; 4,14; 4,26; 5,22; 5,27; 6,88; 6,94; 7,28; 8,14.

Ejemplo 3 (2): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,5-diclorofenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-2)

35 TLC: Rf: 0,65 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

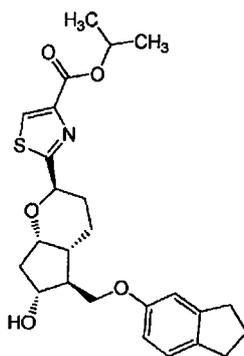
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,65-1,74; 1,85; 1,97-2,16; 2,21-2,37; 2,45; 2,59; 3,94; 4,05; 4,16; 4,25; 5,21; 5,27; 6,79; 6,96; 8,15.

Ejemplo 3 (3): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-3)



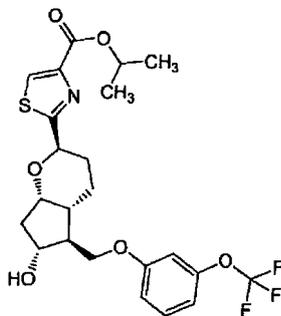
5 TLC: Rf: 0,30 (hexano: acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,73; 1,85; 2,00; 2,08-2,16; 2,27-2,34; 2,47; 2,59; 2,63; 4,03; 4,12; 4,17; 4,25; 5,22; 5,27; 6,77; 6,78; 8,08; 8,14.

10 Ejemplo 3 (4): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxi-8-hidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-4)



15 TLC: Rf: 0,78 (hexano: acetato de etilo = 1:4);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,37; 1,72; 1,85; 2,00; 2,02-2,17; 2,27; 2,43; 2,63; 2,87; 3,89; 4,04; 4,15; 4,24; 5,20; 5,26; 6,66; 6,77; 7,09; 8,13.

20 Ejemplo 3 (5): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[[3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-5)



25 TLC: Rf: 0,74 (diclorometano: metanol = 9:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,70; 1,87; 2,00; 2,09-2,18; 2,31; 2,46; 2,61; 3,95; 4,07; 4,18; 4,26; 5,21; 5,27; 6,74; 6,81; 7,18-7,29; 8,14.

Ejemplo 3 (6): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-fluorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-6)

TLC: Rf: 0,71 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,71; 1,85; 2,01; 2,09-2,18; 2,30; 2,43; 2,61; 3,93; 4,05; 4,17; 4,26; 5,21; 5,27; 6,57-6,68; 7,19; 8,14.

Ejemplo 3 (7): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(2,3,4-trifluorofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-7)

10

TLC: Rf: 0,56 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,70; 1,89; 2,00; 2,08-2,20; 2,30; 2,45; 2,62; 4,00; 4,12; 4,20; 4,26; 5,21; 5,24; 6,65; 6,86; 8,14.

15 Ejemplo 3 (8): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-ciano-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-8)

TLC: Rf: 0,36 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

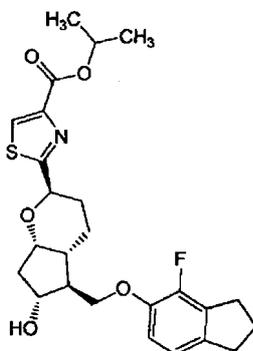
20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,71; 1,85; 2,00; 2,05,2,08-2,17; 2,27-2,33,2,47; 2,51; 2,59; 3,99; 4,09; 4,16; 4,26; 5,22; 5,25; 6,76; 6,80; 7,52; 8,15.

Ejemplo 3 (9): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-9)

25 TLC: Rf: 0,65 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,74; 1,89; 1,96-2,20,2,31,2,45,2,70; 2,82; 2,91; 3,98; 4,09; 4,17; 4,26; 5,21; 5,26; 6,64; 6,84; 7,10; 8,14.

30 Ejemplo 3 (10): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-10)



TLC: Rf: 0,58 (hexano: acetato de etilo = 3:7);

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,65-1,77; 1,83-2,31; 2,40-2,50; 2,87; 2,93; 3,97; 4,14; 4,18-4,28; 5,20; 5,27; 6,75; 6,87; 8,14.

Ejemplo 3 (11): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(6-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-11) TLC:

40

Rf: 0,59 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,72; 1,92; 1,99-2,20; 2,15,2,31,2,46; 2,70; 2,83; 3,93; 4,06; 4,20; 4,26; 5,21; 5,26; 6,72; 6,98; 8,14.

45 Ejemplo 3 (12): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-clorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 3-12)

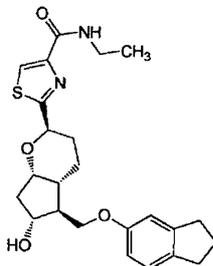
TLC: Rf: 0,74 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

50 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,70; 1,85; 1,98,2,06-2,17; 2,29; 2,44; 2,60,3,92; 4,04; 4,17; 4,24; 5,20; 5,26; 6,80; 7,22; 8,14.

Ejemplo 4:

2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxiocetahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-*N*-etil-1,3-tiazol-4-carboxamida (Compuesto 4)

5



Se añadieron diclorometano (1,0 ml), una solución de etilamina/tetrahidrofurano 2 M (120 μ l), 1-hidroxibenzotriazol (32 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (46 mg) a ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxiocetahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-*N*-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico (50 mg) que se produjo llevando a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A \rightarrow Ejemplo 1, excepto que se usó 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ol en lugar de 3,5-difluorofenol. La solución resultante se agitó a 60 $^{\circ}$ C durante 2,5 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 \rightarrow 0:100), produciendo el compuesto del título (45 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10

15

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,26; 1,76; 1,86; 1,95-2,23,2,25-2,31,2,46; 2,68; 2,85; 3,49; 3,93; 4,05; 4,21; 4,22; 5,18; 6,67; 6,78; 7,10; 7,28; 8,12.

Ejemplos 4 (1) a 4 (3)

20

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4, excepto que se usó 2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ol o un fenol correspondientemente sustituido y, en lugar de etilamina, se usó una amina correspondiente. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

25

Ejemplo 4 (1):

2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxiocetahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-*N*-isopropil-1,3-tiazol-4-carboxamida (Compuesto 4-1)

30

TLC: Rf: 0,67 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,27; 1,73; 1,86; 1,95-2,19; 2,25; 2,45; 2,68; 2,85; 3,93; 4,05; 4,18; 4,21-4,30; 5,17; 6,67; 6,78; 7,07; 7,10; 8,10.

Ejemplo 4 (2):

35

(2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -6-hidroxi-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil] octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-il)(4-morfolinil)metanona (Compuesto 4-2)

TLC: Rf: 0,20 (acetato de etilo);

40

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,74; 1,81; 1,99; 2,04-2,16; 2,23-2,27; 2,51; 2,63; 2,64; 3,65-3,84; 3,90-3,99; 4,04; 4,12; 4,16-4,21; 5,21; 6,77; 6,78; 7,99; 8,07.

Ejemplo 4 (3): (2*S*)-2- $\{(2-[(2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiocetahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino\}$ -3-metilbutanoato de etilo (Compuesto 4-3)

45

TLC: Rf: 0,74 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,00; 1,19; 1,30; 1,77; 1,86; 1,97; 2,04-2,18; 2,27; 2,45; 2,50; 2,56; 2,66; 3,91; 4,05; 4,13-4,67; 4,69; 5,20; 6,68; 6,70; 7,05; 7,75; 8,13.

50

Ejemplo 4 (4):

Ácido (2*S*)-2- $\{(2-[(2-[(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiocetahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino\}$ -3-metilbutanoico (Compuesto 4-4)

55

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 excepto que se usó el compuesto 4 (3) en lugar del Compuesto A, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,61 (diclorometano: metanol = 4:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,04; 1,17; 1,75; 1,86; 1,97; 2,04-2,16; 2,27; 2,36-2,49; 2,55; 3,93; 4,06; 4,18; 4,20; 4,66; 5,19; 6,67; 6,69; 7,04; 7,73; 8,16.

- 5 Ejemplo de referencia 11: 2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -6-hidroxi-5- $\{[(3\text{-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta}[b]\text{piran-2-il}\}$ -1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto de referencia 11)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A \rightarrow Ejemplo I \rightarrow Ejemplo 3, excepto que se usó 3-metil-4-nitrofenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

- 10 TLC: Rf: 0,30 (hexano: acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,73; 1,85; 2,00; 2,08-2,16; 2,27-2,34; 2,47; 2,59; 2,63; 4,03; 4,12; 4,17; 4,25; 5,22; 5,27; 6,77; 6,78; 8,08; 8,14.

- 15 Ejemplo de referencia 12: 2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -6- $\{[(\text{terc-butil}(\text{dimetil)silil}]\text{oxi}\}$ -5- $\{[(3\text{-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta}[b]\text{piran-2-il}\}$ -1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto de referencia 12)

Se añadieron diclorometano (3,5 ml) y 2,6-dimetilpiridina (62 μl) al Compuesto de referencia 11 (170 mg) bajo una corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió *terc*-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (90 μl) a la solución resultante, y se agitó la solución a 0 °C durante 2,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 3:1), produciendo el compuesto del título (128 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf: 0,71 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

- 20

Ejemplo de referencia 13:

- 30 (2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -6- $\{[(\text{terc-butil}(\text{dimetil)silil}]\text{oxi}\}$ -5- $\{[(3\text{-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta}[b]\text{piran-2-il}\}$ -1,3-tiazol-4-il)metanol (Compuesto de referencia 13)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2, excepto que se usó el Compuesto de referencia 12 en lugar del Compuesto A, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,71 (hexano: acetato de etilo = 1:2).

- 35

Ejemplo de referencia 14:

2- $\{(2R,4aR,5S,6R,7aS)\}$ -6- $\{[(\text{terc-butil}(\text{dimetil)silil}]\text{oxi}\}$ -5- $\{[(3\text{-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta}[b]\text{piran-2-il}\}$ -4-(metoximetil)-1,3-tiazol (Compuesto de referencia 14)

- 40

Se añadieron tetrahidrofurano (1,0 ml) y hidruro sódico al 60 % (3,8 mg) al Compuesto de referencia 13 (39 mg) bajo una corriente de nitrógeno, y se agitó la solución mixta a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió yodometano (22 μl) a la solución resultante, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 2:1), produciendo el compuesto del título (32 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

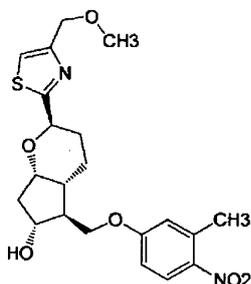
TLC: Rf: 0,50 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

- 45

Ejemplo 5:

(2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5- $\{[(3\text{-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta}[b]\text{piran-6-ol}$ (Compuesto 5)

- 55



Se añadieron tetrahidrofurano(1,0 ml) y una solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio/tetrahidrofurano 1 M (116 µl) al Compuesto de referencia 14 (32 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→0:100), produciendo el compuesto del título (25 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

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

RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,71; 1,84; 2,02-2,14; 2,27; 2,49; 2,62; 2,71; 3,48; 4,02; 4,12; 4,14; 4,27; 4,56; 5,20; 6,77; 6,78; 7,26; 8,07.

Ejemplo de referencia 15:

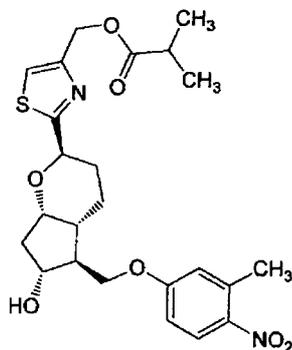
(2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metil-2-metilpropanoato (Compuesto de referencia 15)

Se añadieron diclorometano (1,0 ml), piridina (17 µl), cloruro de isobutirilo (8,4 µl) al Compuesto de referencia 13 (39 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→2:1), produciendo el compuesto del título (43 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,75 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 6:

(2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metil 2-metilpropanoato (Compuesto 6)



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 15 en lugar de Compuesto de referencia 14, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,59 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,20; 1,72; 1,84; 1,98-2,16; 2,26; 2,50; 2,62; 4,03; 4,12; 4,18; 4,26; 5,16-5,26; 6,77; 6,78; 7,26; 8,07.

Ejemplos 6 (1), 6 (2)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo I→Ejemplo 3→Ejemplo de referencia 12→Ejemplo 2→Ejemplo de referencia 15→Ejemplo 6, excepto que, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 6 (1):

2-Metilpropanoato de (2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxi-8-oxooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metilo (Compuesto 6-1)

TLC: Rf: 0,26 (hexano: acetato de etilo = 2:1);

RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,20; 1,70; 1,84; 2,00-2,16; 2,22; 2,45; 2,63; 2,85; 3,91; 4,06; 4,17; 4,26; 5,17-5,27; 6,67; 6,78; 7,10; 7,27.

Ejemplo 6 (2):

Acetato de (2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi-octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-il)metilo (Compuesto 6-2)

5 TLC: Rf: 0,34 (hexano: acetato de etilo = 4:6);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,66; 1,00; 1,60-1,87; 1,94-2,20; 2,12; 2,20-2,30; 2,39-2,48; 3,87; 4,00; 4,16; 4,26; 5,16-5,23; 6,44; 6,62; 7,22; 7,30.

10 Ejemplo de referencia 16: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-({*tert*-butil(difenil)silil)oxi}metil)-6-hidroxi-octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto de referencia 16)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo 1→Ejemplo 3, excepto que se usó el Compuesto de referencia 8 en lugar del Compuesto A, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf: 0,20 (hexano: acetato de etilo = 3:1).

Ejemplo de referencia 17: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-({*tert*-butil(difenil)silil)oxi}metil)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilo)xi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto de referencia 17)

20 Se añadieron diclorometano (220 ml) y paratoluenosulfonato de piridinio (2,3 g) al Compuesto de referencia 16 (54,8 g) bajo una corriente de nitrógeno. Se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (15,9 g) a la solución mezclada a temperatura ambiente, y la solución resultante se agitó en un baño de agua durante una noche. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 ml) a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto así producido se usó en la siguiente reacción sin purificación.

25 TLC: Rf: 0,50 (hexano: acetato de etilo = 3:1).

30 Ejemplo de referencia 18: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-(hidroximetil)-6-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilo)xi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto de referencia 18)

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 17 en lugar del Compuesto de referencia 14, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Rf: 0,40 (hexano: acetato de etilo = 1:2).

Ejemplo de referencia 19: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-formil-6-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilo)xi]octahidrociclopenta [b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto de referencia 19)

40 Se añadieron diclorometano (3,0 ml) y dimetilsulfóxido (1,5 ml) al Compuesto de referencia 18 (300 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a 0 °C durante 5 minutos. Se añadieron trietilamina (589 μl) y un complejo de trióxido de azufre y piridina (336 mg) a la solución resultante, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas. El compuesto así producido se usó en la siguiente reacción sin purificación.

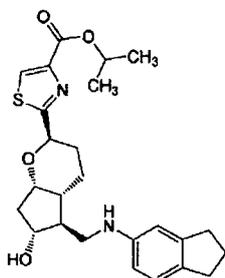
45 TLC: Rf: 0,81 (hexano: acetato de etilo = 1:2).

50 Ejemplo de referencia 20: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)metil]-6-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilo)xi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto de referencia 20)

Se añadieron diclorometano (3,0 ml), 5-aminoindano (94 mg) y ácido acético (80 μl) al Compuesto de referencia 19 (298 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruo de sodio (179 mg) a la solución resultante, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió solución saturada de salmuera a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→2:1), produciendo el compuesto del título (357 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

60 TLC: Rf: 0,45 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 7: 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)metil]-6-hidroxiociclooctahidrocinclonpenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 7)

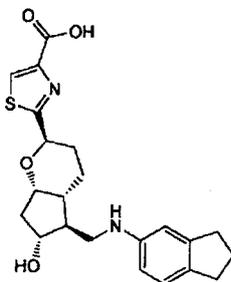


5 Se añadieron ácido paratoluenosulfónico monohidratado (5,2 mg) y metanol (2,0 ml) al Compuesto de referencia 20 (150 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió ácido paratoluenosulfónico monohidratado (5,2 mg) a la solución resultante, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→2:1), produciendo el compuesto del título (123 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

10 TLC: Rf: 0,24 (hexano: acetato de etilo = 2:1);
15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,39; 1,61-1,72; 1,91,2,04; 2,11-2,20; 2,27; 2,60; 2,82; 3,01; 3,24; 4,05; 4,19; 5,19; 5,27; 6,45; 6,55; 7,04; 8,14.

Ejemplo 8:

20 Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-ilamino)metil]-6-hidroxiociclooctahidrocinclonpenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 8)



25 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, excepto que se usó el Compuesto 7 en lugar del Compuesto A, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,48 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,62-1,71; 1,92; 1,95-2,08; 2,14-2,27; 2,81; 3,02; 3,25; 4,07; 4,15; 5,18; 6,46; 6,57; 7,03; 8,29.

30 Ejemplo B: 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-acetiloxi-5-((3,4-diciclopropilfenoxi)metil)octahidrocinclonpenta[*b*]piran-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (Compuesto B)

Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo A, excepto que se usó 3,4-diciclopropilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

35 TLC: Rf: 0,63 (hexano: acetato de etilo = 1:1).
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,60; 0,68; 0,87-0,99; 1,40; 1,69-1,76; 1,90-2,05; 2,08; 2,08-2,28; 2,39-2,49; 4,00; 4,33; 4,43; 5,09; 5,17; 6,47; 6,60; 6,91; 8,16.

40 Ejemplo C: 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-((3,4-diciclopropilfenoxi)metil)-6-hidroxiociclooctahidrocinclonpenta[*b*]piran-2-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto C)

Se añadieron metanol (2,0 ml) y carbonato potásico (87 mg) al Compuesto B (110 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró a través de Celite y después se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1→0:100), produciendo el compuesto del título (17 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,62; 0,68; 0,87-1,00; 1,41; 1,62-1,75; 1,81-1,90; 1,95-2,29; 2,33-2,45; 2,67; 3,86-3,91; 4,01-4,04; 4,16; 4,25; 4,43; 5,21; 6,48; 6,61; 6,90; 8,18.

- 5 Ejemplo D: 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-((3,4-diciclopropilfenoxi)metil)-6-(formiloxi)octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto D)

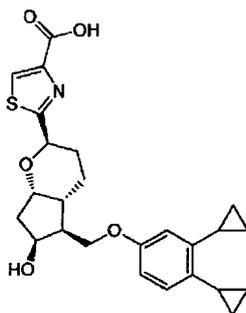
Se añadieron tetrahidrofurano (0,20 ml), ácido fórmico (5,0 mg) y trifetilfosfina (19 mg) al Compuesto C (17 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada. Se añadió azocarboxilato dietílico 2,2 M/tetrahidrofurano (33 μl) gota a gota a la solución resultante, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron ácido fórmico (5,0 mg) y trifetilfosfina (19 mg) a la solución de reacción, después se añadió azocarboxilato dietílico 2,2 M/tetrahidrofurano (33 μl) gota a gota a la solución de reacción, y a continuación, se agitó la solución de reacción a 50 °C durante una noche. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 1:1), produciendo el compuesto del título (15 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,74 (hexano: acetato de etilo = 1:1).

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,62; 0,68; 0,87-0,98; 1,40; 1,60-1,66; 2,02-2,33; 2,61-2,67; 3,92-4,04; 4,31; 4,41; 5,11; 5,60; 6,46; 6,60; 6,90; 7,96; 8,16.

- 20 Ejemplo 9:

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-diciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi)octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9)



25

Se añadieron metanol (0,40 ml), dimetoxietano (0,40 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (0,16 ml) al Compuesto D (6,0 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió resina AG50W-X8 (nombre comercial) (100 mg) a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la solución resultante a través de un filtro de vidrio y después se concentró la fracción filtrada a presión reducida, produciendo el compuesto del título (4,7 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas. TLC: Rf: 0,33 (diclorometano: metanol: ácido acético = 10:1:0,1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,62; 0,67; 0,91; 0,97; 1,95-2,30; 2,42-2,51; 4,10; 4,30; 4,63; 5,09; 6,51; 6,65; 6,92; 8,27.

- 35 Ejemplos 9 (1) a (45)

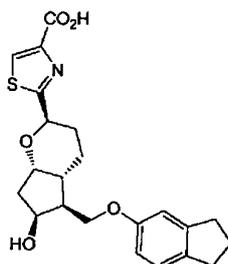
Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A \rightarrow Ejemplo C \rightarrow Ejemplo D \rightarrow Ejemplo 9, excepto que, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

40

Ejemplo 9 (1):

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxi)octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-1)

45



TLC: Rf: 0,14 (diclorometano: metanol: agua = 90:10:1);
 RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 1,42-1,60; 1,90-2,25; 2,69-2,84; 3,86; 4,10; 4,19; 4,28; 4,60; 5,07; 6,66; 6,78; 7,07; 8,42.

Ejemplo 9 (2):

5

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-2)

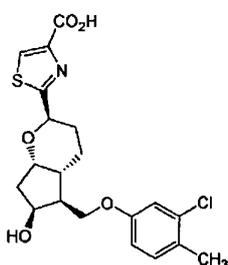
TLC: Rf: 0,39 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,60; 1,97-2,08; 2,16; 2,23; 2,34; 2,48; 4,10; 4,31; 4,63; 5,10; 6,70; 6,80; 7,22; 8,28.

Ejemplo 9 (3):

15

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-cloro-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-3)



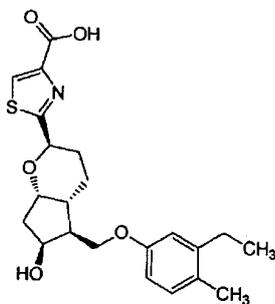
TLC: Rf: 0,60 (diclorometano: metanol: agua = 80:20:1);

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 1,43-1,59; 1,91-2,01; 2,05-2,29; 2,23; 3,91; 4,10-4,23; 4,28; 4,62; 5,07; 6,82; 6,97; 7,22; 8,43.

Ejemplo 9 (4):

25

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-4)



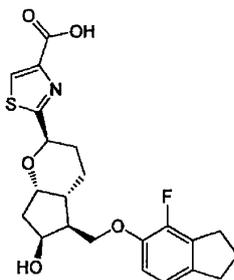
TLC: Rf: 0,50 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);

30 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,20; 1,58; 1,97-2,21; 2,23; 2,49; 2,59; 4,13; 4,32; 4,65; 5,10; 6,67; 6,74; 7,04; 8,28.

Ejemplo 9 (5):

35

Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil)-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-5)



TLC: Rf: 0,51 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,57; 1,97-2,05; 2,06-2,24; 2,87; 2,94; 4,18; 4,32; 4,68; 5,10; 6,82; 6,89; 8,28.

Ejemplo 9 (6):

5 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexano-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-6)

TLC: Rf: 0,43 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);
 10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,17; 1,58; 1,96-2,17; 2,22; 2,28; 2,49; 2,56; 4,12; 4,31; 4,63; 5,09; 6,69; 6,71; 7,05; 8,27.

Ejemplo 9 (7):

15 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexano-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-7)

TLC: Rf: 0,46 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,69; 1,04; 1,27; 1,56-1,62; 1,95-2,29; 2,49; 4,03-4,17; 4,31; 4,64; 5,10; 6,48; 6,68; 7,25; 8,27.

20 Ejemplo 9 (8):

Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-cloro-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexano-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-8)

25 TLC: Rf: 0,37 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,20; 1,57; 1,98-2,10; 2,23; 2,49; 2,68; 4,11; 4,31; 4,63; 5,10; 6,77; 6,93; 7,15; 8,27.

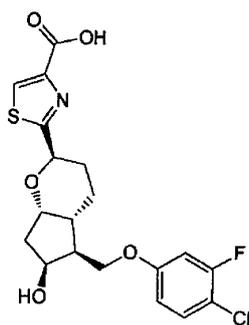
Ejemplo 9 (9):

30 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-ciclopropil-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexano-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-9)

TLC: Rf: 0,41 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,64; 0,93; 1,45-1,75; 1,89; 1,98-2,23; 2,35; 2,47; 4,12; 4,32; 4,64; 5,10; 6,55; 6,66; 7,05; 8,28.

Ejemplo 9 (10):

40 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexano-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-10)



45 TLC: Rf: 0,48 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,62; 1,97-2,05; 2,18; 2,21; 2,22; 2,49; 2,34; 4,05; 4,16; 4,30; 4,63; 5,10; 6,66; 6,74; 7,29; 8,28.

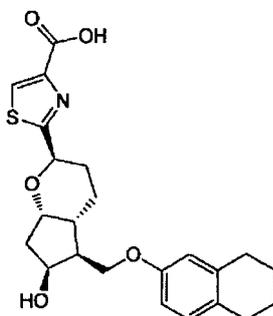
Ejemplo 9 (11):

50 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-fluoro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclohexano-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-11)

TLC: Rf: 0,56 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,59; 1,96-2,04; 2,20; 2,25; 2,48; 4,05-4,15; 4,32; 4,65; 5,10; 6,70; 6,74; 6,91; 8,28.

Ejemplo 9 (12):

Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-hidroxi-5-[(5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaleniloxi)metil]octahidrociclopenta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-12)



5

TLC: Rf: 0,62 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,59; 1,77; 1,96-2,18; 2,23; 2,50; 2,71; 4,11; 4,31; 4,64; 5,09; 6,64; 6,69; 6,97; 8,27.

10 Ejemplo 9 (13):

Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-ciclopropil-4-fluorofenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-13)

15 TLC: Rf: 0,41 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,72; 0,99; 1,56; 1,97-2,07; 2,17; 2,23; 2,46; 4,07; 4,13; 4,30; 4,64; 5,10; 6,41; 6,64; 6,91; 8,27.

Ejemplo 9 (14):

20 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-cloro-4-fluorofenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-14)

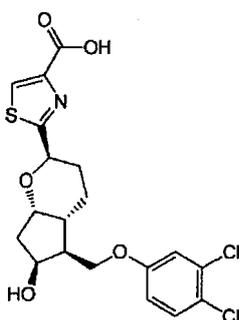
TLC: Rf: 0,33 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,59; 1,97-2,08; 2,11-2,24; 2,49; 4,05; 4,13; 4,31; 4,63; 5,10; 6,78; 6,96; 7,05; 8,28.

25

Ejemplo 9 (15):

30 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-15)

30



TLC: Rf: 0,35 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,59; 1,98-2,11; 2,16; 2,22-2,35; 2,48; 4,06; 4,16; 4,30; 4,63; 5,10; 6,78; 7,03; 7,33; 8,28.

35

Ejemplo 9 (16):

40 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-iloxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico* (Compuesto 9-16)

40

TLC: Rf: 0,41 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,56; 1,96-2,12; 2,13-2,20; 2,23; 2,50; 3,11; 4,11; 4,30; 4,64; 5,10; 6,69; 6,75; 6,94; 8,27.

Ejemplo 9 (17):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6,7aS)\}$ -5-[(4-etil-3-fluorofenoxi)metil]-6-hidroxiociclo penta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-17)

5 TLC: Rf: 0,43 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,19; 1,58; 1,97-2,11; 2,14-2,32; 2,49; 2,60; 4,10; 4,31; 4,64; 5,10; 6,61; 6,64; 7,08; 8,28.

Ejemplo 9 (18):

10 Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6,7aS)\}$ -5-[[7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-6-hidroxiociclo penta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-18)

TLC: Rf: 0,44 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,61; 1,97-2,30; 2,51; 2,89; 4,12; 4,30; 4,64; 5,11; 6,43; 6,61; 8,28.

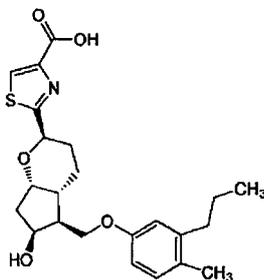
15 Ejemplo 9 (19):

20 Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6,7aS)\}$ -6-hidroxi-5-[(3-metoxi-4-metilfenoxi)metil]octahidrociclo penta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-19)

TLC: Rf: 0,40 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,58-1,66; 1,98-2,34; 2,44-2,57; 3,80; 4,14; 4,34; 4,64; 5,11; 6,40-6,46; 7,03; 8,29.

Ejemplo 9 (20):

25 Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6,7aS)\}$ -6-hidroxi-5-[(4-metil-3-propilfenoxi)metil]octahidrociclo penta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-20)



30 TLC: Rf: 0,42 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,99; 1,50-1,70; 1,96-2,34; 2,41-2,59; 4,13; 4,32; 4,66; 5,10; 6,64-6,75; 7,04; 8,28.

Ejemplo 9 (21):

35 Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -6-hidroxi-5-[[3-metil-4-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclo penta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-21)

40 TLC: Rf: 0,37 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,50-1,70; 1,94-2,33; 2,38; 2,40; 2,42-2,56; 4,12; 4,32; 4,65; 5,10; 6,73-6,81; 7,19; 8,27.

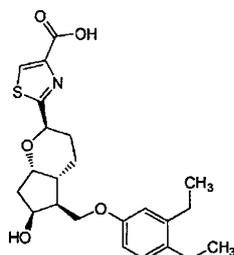
Ejemplo 9 (22):

45 Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)metil]-6-hidroxiociclo penta[b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-22)

TLC: Rf: 0,30 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,50-1,70; 1,94-2,33; 2,41-2,54; 3,13; 4,11; 4,30; 4,58; 4,63; 5,10; 6,40-6,45; 7,04; 8,26.

50 Ejemplo 9 (23):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3,4-dietilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclo penta [b]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-23)



TLC: Rf: 0,37 (diclorometano: metanol = 4:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,19; 1,22; 1,60; 1,97-2,29; 2,49; 2,60; 2,62; 4,13; 4,32; 4,65; 5,10; 6,71; 6,75; 7,08; 8,27.

5

Ejemplo 9 (24):

Ácido 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-fluoro-3-isopropilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidro-ciclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-24)

10

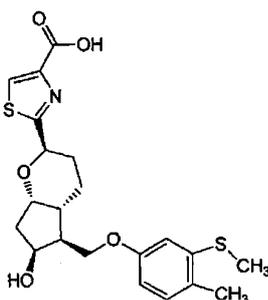
TLC: Rf: 0,28 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH ;

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,22; 1,49-2,40; 3,17; 3,94; 4,03; 4,25; 4,47; 4,93; 6,62; 6,72; 6,87; 7,93.

Ejemplo 9 (25):

15

Ácido 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-hidroxi-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidro-ciclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-25)



20

TLC: Rf: 0,28 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH ;

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,50-1,65; 1,95-2,34; 2,44; 2,45-2,56; 4,14; 4,32; 4,66; 5,11; 6,64; 6,74; 7,03; 8,28.

Ejemplo 9 (26):

25

Ácido 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-hidroxi-5-[[3-(metoximetil)-4-metilfenoxi]metil]octahidro-ciclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-26)

TLC: Rf: 0,50 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH ;

RMN de ^1H . (CDCl_3): δ 1,48-1,61; 1,93-2,30; 2,40-2,58; 3,48; 4,14; 4,32; 4,41; 4,64; 5,09; 6,76; 6,95; 7,06; 8,27.

Ejemplo 9 (27):

30

Ácido 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-hidroxi-5-[[4-(metoximetil)-3-metilfenoxi]metil]octahidro-ciclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-27)

TLC: Rf: 0,50 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH ;

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,48-1,61; 1,93-2,35; 2,41-2,56; 3,36; 4,13; 4,31; 4,39; 4,64; 5,10; 6,68-6,78; 7,20; 8,27.

Ejemplo 9 (28):

40

Ácido 2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-hidroxi-5-((4-metil-3-[(1E)-1-propen-1-il]fenoxi)metil)octahidro-ciclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-28)

TLC: Rf: 0,48 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH ;

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,49-1,62; 1,90; 1,95-2,31; 2,42-2,57; 4,14; 4,31; 4,65; 5,10; 6,10; 6,54; 6,70; 6,96; 7,02; 8,27.

Ejemplo 9 (29):

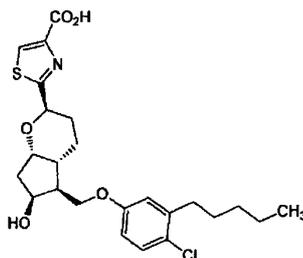
45

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[[3-metoxi-4-(metoximetil)fenoxi]metil] octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-29)

- 5 TLC: Rf: 0,45 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;
RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,48-1,61; 1,93-2,33; 2,41-2,56; 3,38; 3,82; 4,15; 4,32; 4,42; 4,66; 5,10; 6,46; 6,50; 7,21; 8,27.

Ejemplo 9 (30):

- 10 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-pentilfenoxi)metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-30)



- 15 TLC: Rf: 0,43 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);
RMN de ¹H (CDCl₃):δ 0,85-0,98; 1,30-1,46; 1,50-1,69; 1,98-2,37; 2,42-2,58; 2,67; 4,04-4,19; 4,29-4,38; 4,64; 5,10; 6,69; 6,78; 7,22; 8,28.

Ejemplo 9 (31):

- 20 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[[4-metil-3-(1-propin-1-il)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-31)

- TLC: Rf: 0,50 (diclorometano: metanol = 4:1);
25 RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,55-1,62; 2,04-2,11; 2,09; 2,14; 2,28; 2,34; 2,48; 4,12; 4,31; 4,63; 5,09; 6,75; 6,94; 7,05; 8,27.

Ejemplo 9 (32):

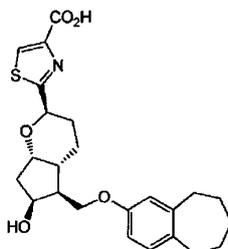
- 30 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-({3-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenoxi}metil)-6-hidroxi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-32)

TLC: Rf: 0,53 (acetato de etilo) Placa de sílice con DIOL;
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆):δ 1,54; 1,91; 2,15; 2,20; 2,26; 2,42; 2,71; 3,16; 3,86; 4,11; 4,19; 4,28; 4,62; 5,06; 6,70; 6,81; 7,03; 8,36.

35

Ejemplo 9 (33):

- 40 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-33)



TLC: Rf: 0,48 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);
RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,50-1,69; 1,78-1,87; 1,95-2,31; 2,48; 2,70-2,79; 4,12; 4,31; 4,65; 5,10; 6,63; 6,69; 6,99; 8,28.

45

Ejemplo 9 (34):

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-etil-3-(etiltio)fenoxi]metil]-6-hidroxi]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-34)

TLC: Rf: 0,23 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

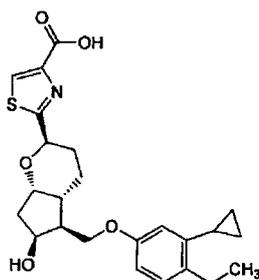
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,34; 1,50-1,63; 1,96-2,35; 2,43-2,55; 2,69; 2,92; 4,10-4,16; 4,32; 4,65; 5,10; 6,69; 6,84; 7,08; 8,28.

5

Ejemplo 9 (35):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-35)

10



TLC: Rf: 0,55 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

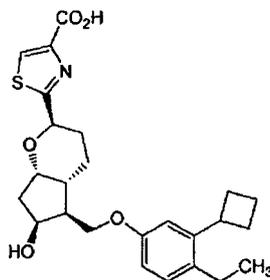
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,65; 0,93; 1,23; 1,49-1,62; 1,89-2,34; 2,41-2,52; 4,11; 4,32; 4,65; 5,11; 6,53; 6,70; 7,07; 8,30.

15

Ejemplo 9 (36):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3-ciclobutil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-36)

20



TLC: Rf: 0,26 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,17; 1,51-1,67; 1,79-1,90; 1,95-2,38; 2,44-2,61; 3,67; 4,16; 4,33; 4,67; 5,11; 6,72; 6,87; 7,06; 8,30.

25

Ejemplo 9 (37):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-inden]-6'-iloxi)metil]-6-hidroxiociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-37)

30

TLC: Rf: 0,22 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,83-0,98; 1,51-1,63; 1,95-2,34; 2,41-2,54; 2,97; 4,11; 4,32; 4,64; 5,10; 6,23; 6,68; 7,09; 8,30.

35

Ejemplo 9 (38):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3',4'-dihidro-2'*H*-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-7'-iloxi)metil]-6-hidroxiociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-38)

TLC: Rf: 0,35 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,77-0,85; 0,92-0,99; 1,40-1,58; 1,60-1,67; 1,82-2,30; 2,37-2,51; 2,81; 4,07; 4,30; 4,61; 5,07; 6,21; 6,64; 6,97; 8,24.

40

Ejemplo 9 (39):

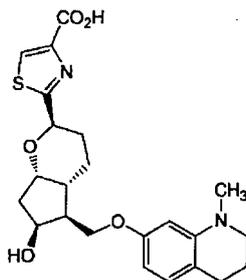
Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[3-(ciclopropilmetil)-4-etilfenoxi]metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-39)

TLC: Rf: 0,35 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,18-0,24; 0,53-0,60; 0,98; 1,18; 1,48-1,61; 1,95-2,32; 2,42-2,63; 4,14; 4,32; 4,64; 5,10; 6,74; 6,94; 7,09; 8,27.

Ejemplo 9 (40):

10 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[[1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-7-quinolinil)oxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-40)



15 TLC: Rf: 0,33 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);
RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,44-1,60; 1,79-2,00; 2,04-2,25; 2,60; 2,80; 3,15; 3,85; 4,10; 4,20; 4,27; 5,07; 6,08-6,16; 6,75; 8,43.

Ejemplo 9 (41):

20 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]annulen-2-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-41)

TLC: Rf: 0,53 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,30-1,42; 1,50-1,74; 1,99-2,34; 2,43-2,56; 2,66-2,77; 4,14; 4,32; 4,66; 5,11; 6,67-6,73; 7,02; 8,30.

Ejemplo 9 (42):

30 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[3-(ciclopentil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidro ciclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-42)

TLC: Rf: 0,53 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,19; 1,50-1,90; 1,99-2,34; 2,43-2,56; 2,64; 3,19; 4,14; 4,32; 4,66; 5,11; 6,70; 6,83; 7,07; 8,30.

Ejemplo 9 (43):

40 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-(ciclobutil-3-ciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi octa hidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-43)

TLC: Rf: 0,57 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,58-0,67; 0,85-0,95; 1,50-1,64; 1,79-2,55; 3,85; 4,11; 4,32; 4,64; 5,10; 6,53; 6,74; 7,16; 8,29.

Ejemplo 9 (44):

45 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[3-(ciclobutil-4-ciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi octa hidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 9-44)

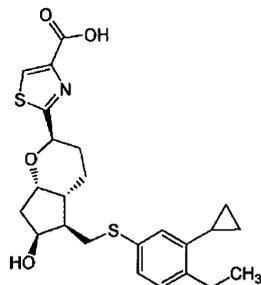
TLC: Rf: 0,57 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

50 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,52-0,61; 0,80-0,91; 1,50-1,66; 1,75-2,60; 3,92; 4,15; 4,33; 4,66; 5,11; 6,66; 6,84; 6,91; 8,29.

Ejemplo 9 (45):

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*R*,6*S*,7*aS*)-5-[[3-(ciclopropil-4-etilfenil)tio]metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-

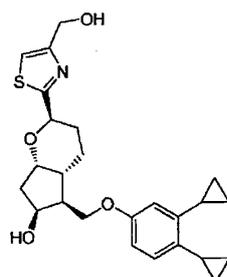
4-carboxílico (Compuesto 9-45)



5 TLC: Rf: 0,48 (diclorometano: metanol = 4:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,67; 0,96; 1,25; 1,51; 1,86-1,99; 2,01-2,28; 2,80; 2,95; 3,11; 4,27; 4,52; 5,05; 7,00; 7,11; 7,17; 8,28.

Ejemplo 10:

10 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-diciclopropilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10)



15 Se añadieron tetrahidrofurano (0,36 ml) y borohidruro de litio (2,0 mg) al Compuesto D (9,0 mg) bajo corriente de argón, y después se añadió metanol (3,6 μl) gota a gota a la solución mezclada, y se agitó la solución resultante a 50 °C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:6 \rightarrow 0:100 \rightarrow acetato de etilo:metanol = 95:5), produciendo el compuesto del título (5,4 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

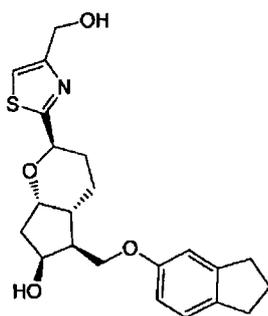
20 TLC: Rf: 0,15 (hexano: acetato de etilo = 2:8);
25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,59-0,70; 0,86-1,00; 1,49-1,62; 1,93-2,26; 2,44-2,57; 4,09; 4,34; 4,63; 4,75; 5,08; 6,51; 6,65; 6,91; 7,18.

Ejemplos 10 (1) a (42)

30 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A \rightarrow Ejemplo C \rightarrow Ejemplo D \rightarrow Ejemplo 10, excepto que, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 10 (1):

35 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-1)



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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,50-1,68,1,93-2,27; 2,43-2,58; 2,79-2,92; 3,91; 4,12; 4,33; 4,65; 4,76; 5,08; 6,71; 6,81; 7,11; 7,18.

5

Ejemplo 10 (2):

(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[b]piran-6-ol (Compuesto 10-2)

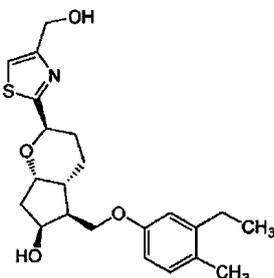
10

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,57; 1,87; 1,91-2,09; 2,20,2,32; 2,51; 4,08; 4,13; 4,34; 4,64; 4,76; 5,09; 6,70; 6,81; 7,19; 7,22.

15 Ejemplo 10 (3):

(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[b]piran-6-ol (Compuesto 10-3)



20

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,57; 1,93-2,10; 2,12-2,21; 2,23; 2,52; 2,59; 4,12; 4,33; 4,65; 4,76; 5,08; 6,67; 6,74; 7,04; 7,18.

25

Ejemplo 10 (4):

(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[b]piran-6-ol (Compuesto 10-4)

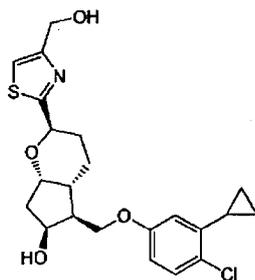
30

TLC: Rf: 0,36 (hexano: acetato de etilo =1:2);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,18; 1,58; 1,96; 1,97-2,13; 2,19; 2,28; 2,50; 2,56; 4,12; 4,34; 4,64; 4,75; 5,08; 6,70; 6,73; 7,05; 7,18.

35 Ejemplo 10 (5):

(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[b]piran-6-ol (Compuesto 10-5)



TLC: Rf: 0,64 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,69; 1,01; 1,53; 1,87; 1,92-2,23; 2,50; 4,07; 4,15; 4,32; 4,63; 4,78; 5,09; 6,49; 6,67; 7,18; 7,24.

5

Ejemplo 10 (6):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-6)

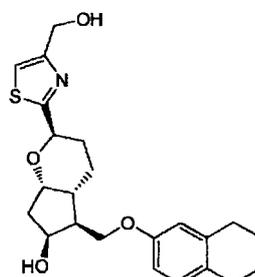
10

TLC: Rf: 0,51 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,62; 0,92; 1,57; 1,71; 1,82; 1,92-2,13; 2,15-2,29; 2,34; 2,43; 2,71; 3,90; 4,02; 4,17; 4,26; 4,78; 5,20; 6,46; 6,62; 7,01; 7,21.

15 Ejemplo 10 (7):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftaleniloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-7)



20

TLC: Rf: 0,60 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,56; 1,77; 1,92-2,07; 2,15-2,22; 2,50; 2,71; 4,11; 4,34; 4,64; 4,76; 5,08; 6,64; 6,68; 6,97; 7,18.

25 Ejemplo 10 (8):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-cloro-4-fluorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-8)

30 TLC: Rf: 0,46 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,59; 1,93-2,03; 2,07-2,24; 2,52; 4,04; 4,13; 4,33; 4,63; 4,76; 5,09; 6,77; 6,95; 7,05; 7,18.

Ejemplo 10 (9):

35 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(3-metoxi-4-metilfenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-9)

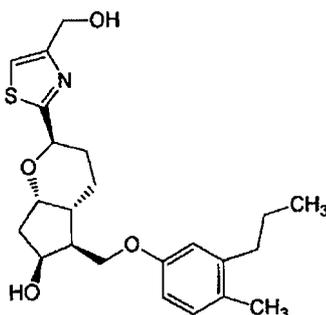
TLC: Rf: 0,32 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,55-1,63; 1,93-2,25; 2,46-2,58; 3,80; 4,14; 4,34; 4,66; 4,76; 5,09; 6,40-6,45; 7,02; 7,19.

40

Ejemplo 10 (10):

45 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(4-metil-3-propilphenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-10)



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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,99; 1,50-1,70; 1,94-2,24; 2,46-2,58; 4,12; 4,35; 4,66; 4,77; 5,09; 6,68; 6,73; 7,03; 7,19.

5

Ejemplo 10 (11):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[3-metil-4-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-11)

10

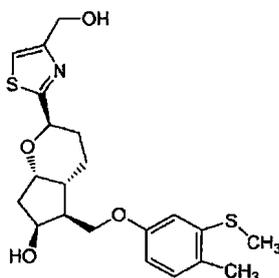
TLC: Rf: 0,33 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,50-1,63; 1,94-2,25; 2,38; 2,40; 2,42-2,58; 4,13; 4,35; 4,65; 4,76; 5,09; 6,73-6,81; 7,16-7,22.

Ejemplo 10 (12):

15

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-12)



20

TLC: Rf: 0,73 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,48-1,61; 1,93-2,23; 2,26; 2,46; 2,47-2,58; 4,12; 4,34; 4,65; 4,76; 5,09; 6,62; 6,72; 7,03; 7,18.

Ejemplo 10 (13):

25

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[4-(metoximetil)-3-metilfenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-13)

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,48-1,61; 1,91-2,39; 2,43-2,58; 3,36; 4,13; 4,34; 4,39; 4,64; 4,75; 5,08; 6,73; 6,75; 7,16-7,23.

Ejemplo 10 (14):

30

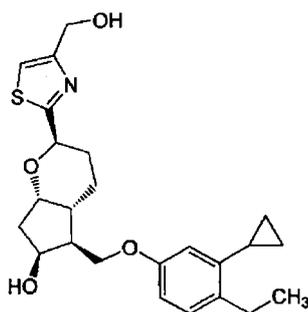
(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[4-metil-3-[(1*E*)-1-propen-1-il]fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-14)

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,49-1,62; 1,84-2,31; 2,44-2,58; 4,11; 4,34; 4,65; 4,76; 5,08; 6,09; 6,53 6,70; 6,96; 7,02; 7,18.

Ejemplo 10 (15):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-15)



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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,65; 0,94; 1,24; 1,51-1,62; 1,89-2,01; 2,06-2,10; 2,10-2,23; 2,50; 2,77; 4,11; 4,35; 4,65; 4,77; 5,09; 6,53; 6,71; 7,08; 7,19.

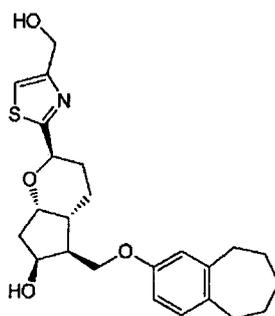
5

Ejemplo 10 (16):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-16)

[7]anulen-2-

10



TLC: Rf: 0,41 (hexano: acetato de etilo = 2:8);

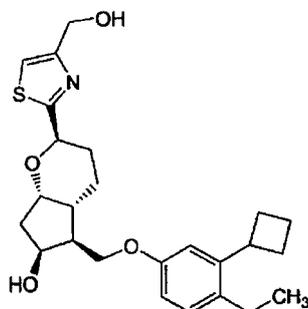
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,50-1,69; 1,78-1,87; 1,94-2,28; 2,32; 2,46-2,57; 2,70-2,79; 4,12; 4,34; 4,65; 4,76; 5,09; 6,64; 6,71; 7,01; 7,19.

15

Ejemplo 10 (17):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclobutil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-17)

20



TLC: Rf: 0,35 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,17; 1,55; 1,86; 1,94-2,25; 2,32; 2,55; 3,67; 4,16; 4,36; 4,66; 4,77; 5,10; 6,72; 6,88; 7,06; 7,19.

25

Ejemplo 10 (18):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(2',3'-dihidrospiro[ciclopropano-1,1'-inden]-6'-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-18)

30

TLC: Rf: 0,31 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,90; 1,50-1,61; 1,92-2,09; 2,10-2,23; 2,50; 2,97; 4,10; 4,34; 4,77; 5,09; 6,23; 6,68; 7,09; 7,19.

Ejemplo 10 (19):

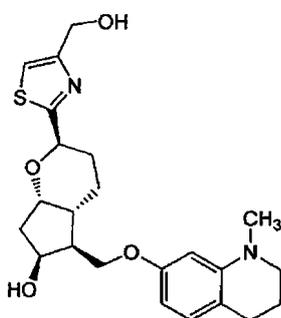
- 5 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[3-(ciclopropilmetil)-4-etilfenoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-19) metil)-1,3-tiazol-2-

TLC: Rf: 0,38 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

- 10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,21; 0,57; 0,99; 1,19; 1,49-1,62; 1,94-2,24; 2,54; 2,59; 4,15; 4,35; 4,67; 4,77; 5,09; 6,75; 6,94; 7,09; 7,19.

Ejemplo 10 (20):

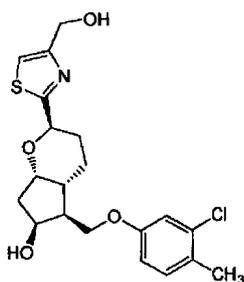
- 15 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[[(1-metil-1,2,3,4-tetraquinolinil)oxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-20) hidro-7-



- 20 TLC: Rf: 0,48 (acetato de etilo);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,50-1,62; 1,91-2,03; 2,05-2,24; 2,49; 2,70; 2,87; 3,21; 4,12; 4,35; 4,67; 4,76; 5,09; 6,16; 6,19; 6,85; 7,19.

Ejemplo 10 (21):

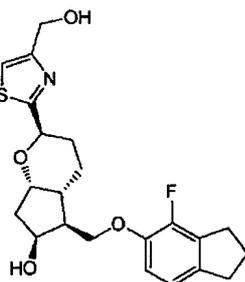
- 25 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[3-(cloro-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-21)



- 30 TLC: Rf: 0,19 (hexano: acetato de etilo = 3:7);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,50-1,72; 1,93-2,27; 2,30; 2,43-2,58; 4,05-4,18; 4,34; 4,64; 4,76; 5,09; 6,74; 6,95; 7,11; 7,19.

Ejemplo 10 (22):

- 35 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-22)



TLC: Rf: 0,32 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,50-1,63; 1,93-2,05; 2,11; 2,17-2,24; 2,54; 2,87; 2,93; 4,17; 4,34; 4,68; 4,75; 5,08; 6,81; 6,85; 7,18.

5

Ejemplo 10 (23):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-cloro-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-23)

10

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,56; 1,93-2,23; 2,51; 2,68; 4,05-4,16; 4,33; 4,64; 4,76; 5,09; 6,77; 6,93; 7,12; 7,18.

15 Ejemplo 10 (24):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-24)

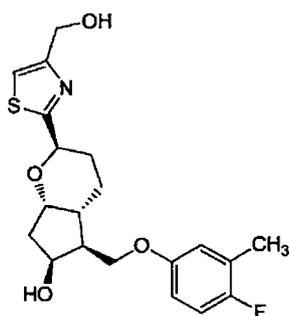
20

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,69; 1,94-2,03; 2,05-2,23; 2,52; 4,05; 4,15; 4,34; 4,63; 4,76; 5,09; 5,29; 6,74; 7,18; 7,27.

Ejemplo 10 (25):

25 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-3-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-25)



30 TLC: Rf: 0,50 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,56; 1,98-2,08; 2,11-2,23; 2,25; 2,50; 4,07; 4,12; 4,34; 4,64; 4,76; 5,09; 6,67; 6,73; 6,90; 7,18.

Ejemplo 10 (26):

35 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-fluorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-26)

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,70; 0,99; 1,55; 1,93; 1,97-2,10; 2,15-2,23; 2,49; 4,05; 4,10; 4,33; 4,63; 4,76; 5,08; 6,41; 6,64; 6,90; 7,18.

40

Ejemplo 10 (27):

45 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-27)

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

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,59; 1,94-2,05; 2,09-2,24; 2,52; 4,07; 4,16; 4,35; 4,63; 4,76; 5,09; 6,79; 7,04; 7,19; 7,33.

Ejemplo 10 (28):

5

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-28)

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

10 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,55; 1,96; 2,01-2,10; 2,19; 2,51; 3,11; 4,11; 4,33; 4,65; 4,76; 5,09; 6,69; 6,75; 6,95; 7,18.

Ejemplo 10 (29):

15

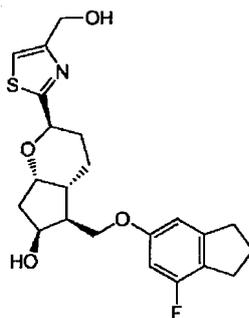
(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-fluorofenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-29)

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

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,19; 1,58; 1,89; 1,91-2,17; 2,23; 2,50; 2,61; 4,10; 4,34; 4,65; 4,74; 5,09; 6,61; 6,67; 7,09; 7,19.

20 Ejemplo 10 (30):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il]oxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-30)



25

TLC: Rf: 0,73 (acetato de etilo);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,57; 1,89-2,02; 2,10; 2,12-2,25; 2,50; 2,91; 4,11; 4,33; 4,62; 4,75; 5,09; 6,43; 6,62; 7,19.

30 Ejemplo 10 (31):

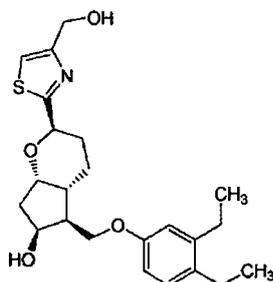
(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1-benzofuran-6-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-31)

35 TLC: Rf: 0,26 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,50-1,66; 1,92-2,24; 2,43-2,57; 3,14; 4,10; 4,34; 4,58; 4,63; 4,77; 5,08; 6,38-6,44; 7,05; 7,18.

Ejemplo 10 (32):

40 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-dietilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-32)



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

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,19; 1,22; 1,51-1,63; 1,93-2,05; 2,09; 2,16-2,23; 2,51; 2,59; 2,61; 4,14; 4,34; 4,65; 4,75; 5,08; 6,71; 6,75; 7,07; 7,18.

5

Ejemplo 10 (33):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-3-isopropilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-33)

10

TLC: Rf: 0,73 (acetato de etilo);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,24; 1,49-1,62; 1,94-2,26; 2,43-2,58; 3,20; 4,10; 4,34; 4,66; 4,76; 5,09; 6,67; 6,77; 6,91; 7,18.

Ejemplo 10 (34):

15

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[3-(metoximetil)-4-metilfenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-34)

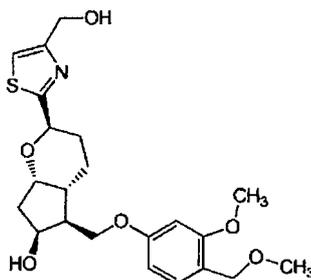
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,48-1,61; 1,91-2,29; 2,41-2,58; 3,42; 4,14; 4,34; 4,41; 4,64; 4,75; 5,08 6,76, 6,94, 7,06, 7,18.

20

Ejemplo 10 (35):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[3-metoxi-4-(metoximetil)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-35)

25



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

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,48-1,61; 1,91-2,27; 2,43-2,60; 3,38; 3,82; 4,14; 4,35; 4,42; 4,65; 4,75; 5,09; 6,46; 6,50; 7,19; 7,23.

30

Ejemplo 10 (36):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-pentilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-36)

35

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

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,86-0,98; 1,30-1,43; 1,50-1,69; 1,89-2,28; 2,42-2,58; 2,66; 4,03-4,19; 4,31-4,39; 4,64; 4,76; 5,08; 6,69; 6,78; 7,19; 7,23.

40

Ejemplo 10 (37):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[[4-metil-3-(1-propin-1-il)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-37)

45

TLC: Rf: 0,48 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,52-1,62; 1,92-2,07; 2,09; 2,14-2,21; 2,34; 2,50; 4,11; 4,33; 4,63; 4,75; 5,08; 6,75; 6,94; 7,05; 7,18.

50

Ejemplo 10 (38):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-([3-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenoxi]metil)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-38)

TLC: Rf: 0,12 (acetato de etilo:metanol = 4:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,57; 1,92-2,10; 2,16-2,34; 2,25; 2,27; 2,51; 2,34; 4,13; 4,33; 4,63; 4,75; 5,08; 6,74; 6,90; 7,05; 7,18.

5 Ejemplo 10 (39):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-etil-3-(etiltio)fenoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-39)

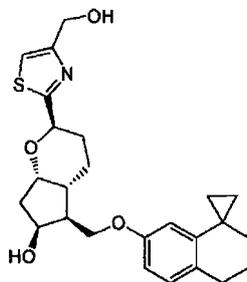
10 TLC: Rf: 0,52 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,34; 1,50-1,63; 1,94-2,28; 2,43-2,57; 2,68; 2,92; 3,48; 4,12; 4,34; 4,65; 4,76; 5,09; 6,70; 6,85; 7,08; 7,18.

Ejemplo 10 (40):

15

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3',4'-dihidro-2'*H*-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-7'-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-40)



20

TLC: Rf: 0,34 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,80; 0,94; 1,48-1,60; 1,66; 1,85; 1,98-2,10; 2,15-2,22; 2,50; 2,81; 4,09; 4,33; 4,64; 4,76; 5,09; 6,22; 6,64; 6,98; 7,19.

25 Ejemplo 10 (41):

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[5,6,7,8,9,10-hexahidrobenzo[8]annulen-2-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-41)

30 TLC: Rf: 0,52 (hexano: acetato de etilo = 2:8);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,30-1,42; 1,50-1,73; 1,94-2,29; 2,43-2,57; 2,64-2,76; 4,13,4,35; 4,66; 4,76; 5,09; 6,67-6,73; 7,01; 7,19.

Ejemplo 10 (42):

35

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopentil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 10-42)

TLC: Rf: 0,51 (hexano: acetato de etilo = 2:8);

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,18; 1,50-1,90; 1,92-2,30; 2,43-2,59; 2,64; 3,18; 4,13; 4,35; 4,66; 4,76; 5,09; 6,70; 6,83,7,07; 7,19.

Ejemplos 11 (1) a (6)

45 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo 9→Ejemplo 3, excepto que se usó 3,5-difluorofenol o un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

50 Ejemplo 11 (1): 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 11-1)

TLC: Rf: 0,41 (hexano:acetato de etilo,1:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,51-1,59; 1,96-2,08; 2,15-2,23; 2,26; 2,46; 2,49; 4,10-4,15; 4,35; 4,64; 5,10; 5,26; 6,61; 6,72; 7,03; 8,12.

Ejemplo 11 (2): 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidro-ciclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 11-2)

5 TLC: Rf: 0,57 (hexano: acetato de etilo = 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,50-1,70; 1,96-2,33; 2,41-2,55; 2,79-2,92; 4,12; 4,35; 4,64; 5,10; 5,26; 6,70; 6,81; 7,11; 8,11.

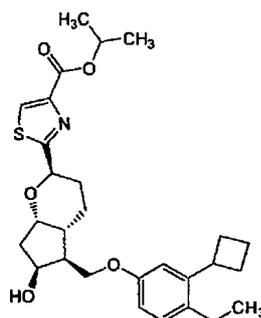
10 Ejemplo 11 (3): 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidro ciclooctahidro ciclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 11-3)

TLC: Rf: 0,51 (hexano:acetato de etilo, 1:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,65; 0,94; 1,23; 1,37; 1,52; 1,89-1,98; 1,99-2,07; 2,14-2,44; 2,46; 2,76; 4,10; 4,35; 4,64; 5,10; 5,26; 6,52; 6,69; 7,06; 8,11.

15 Ejemplo 11 (4): 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -6-hidroxi-5-[(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]annulen-2-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 11-4)

20 TLC: Rf: 0,35 (hexano: acetato de etilo = 2:1);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,38; 1,50-1,64; 1,81; 1,96-2,08,2,18; 2,25; 2,48,2,74; 4,13,4,35; 4,64; 5,11; 5,27; 6,64; 6,71; 7,00; 8,13.

25 Ejemplo 11 (5): 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3-ciclobutil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 11-5)



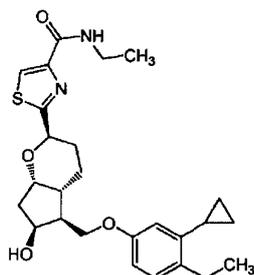
30 TLC: Rf: 0,58 (hexano: acetato de etilo = 6:4);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,17; 1,38; 1,50-1,62; 1,79-1,90; 1,95-2,39; 2,43-2,61,3,67; 4,15; 4,37; 4,66; 5,11; 5,27; 6,72; 6,87; 7,06; 8,13.

Ejemplo 11 (6): 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3,4-diciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo (Compuesto 11-6)

35 TLC: Rf: 0,55 (hexano: acetato de etilo = 6:4);
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,59-0,71,0,88-1,01; 1,38; 1,49-1,62; 1,95-2,32; 2,41-2,51,4,10; 4,35; 4,63; 5,10; 5,27; 6,52; 6,66; 6,91; 8,13.

Ejemplo 12:

40 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidro ciclooctahidro ciclopenta[*b*]piran-2-il]-*N*-etil-1,3-tiazol-4-carboxamida (Compuesto 12)



Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml), una solución 2 M de etilamina/tetrahidrofurano (112 µl), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (43 mg), 1-hidroxi-benzotriazol (30 mg) y trietilamina (94 µl) al Compuesto 9 (35) (50 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 20 horas.

5 Posteriormente, se agitó la solución resultante a 50 °C durante 3 horas, y se siguió agitando a 80 °C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1→0:100), produciendo el compuesto del título (29,6 mg) que tenía las siguientes propiedades.

TLC: Rf: 0,67 (acetato de etilo);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,95; 1,24; 1,26; 1,57-1,61; 1,91-2,10; 2,18; 2,20; 2,50; 2,76; 4,11; 4,31; 4,65; 5,07; 6,53; 6,70; 7,08; 7,26; 8,10.

15 Ejemplo de referencia 24: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil]-6-hidroxiociclohexano-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto de referencia 24)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto de referencia 8 en lugar del Compuesto B, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

20 TLC: Rf: 0,39 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo de referencia 25: 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil]-6-metoxiociclohexano-1,3-tiazol-4-carboxilato (Compuesto de referencia 25)

25 Se añadieron acetonitrilo (2,0 ml), óxido de plata (336 mg) y yodometano (90 µl) al Compuesto de referencia 24 (400 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la solución de reacción a través de Celite (nombre comercial) y después se concentró la fracción filtrada a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→0:100), produciendo el compuesto del título (89,5 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

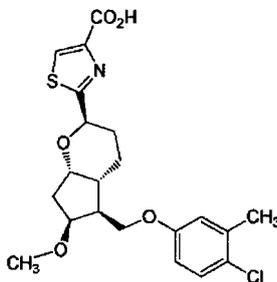
30 TLC: Rf: 0,53 (hexano: acetato de etilo = 2:1).

Ejemplos 13 (1) a (6)

35 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 25 en lugar del Compuesto de referencia 14, produciendo así un compuesto. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 9, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9 y, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

40 Ejemplo 13 (1):

45 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-metoxiociclohexano-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 13-1)



TLC: Rf: 0,61 (cloroformo: metanol: ácido acético = 9:1:0,1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,59; 1,93-2,08; 2,17; 2,30; 2,34; 2,47; 3,25; 3,90; 3,99; 4,17; 4,27; 5,09; 6,69; 6,79; 7,21; 8,27.

50 Ejemplo 13 (2):

55 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-metoxiociclohexano-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 13-2)

TLC: Rf: 0,67 (diclorometano: metanol = 4:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,18; 1,64; 1,90-2,06; 2,17; 2,28; 2,47; 2,56; 3,26; 3,91; 4,00; 4,17; 4,27; 5,08; 6,70; 6,72; 7,04; 8,25.

5 Ejemplo 13 (3):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-6-metoxioctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 13-3)

10 TLC: Rf: 0,67 (diclorometano: metanol = 4:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,21; 1,62; 1,88-2,06; 2,16; 2,23; 2,29; 2,48; 2,59; 3,27; 3,91; 4,00; 4,18; 4,27; 5,08; 6,66; 6,74; 7,03; 8,25.

Ejemplo 13 (4):

15

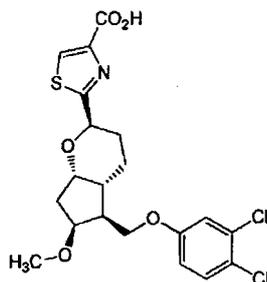
Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -6-metoxi-5-[(4-metil-3-propilfenoxi)metil] octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 13-4)

TLC: Rf: 0,63 (diclorometano: metanol = 4:1);

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,99; 1,63; 1,90-2,04; 2,13-2,23; 2,23; 2,54; 3,26; 3,91; 4,00; 4,17; 4,26; 5,08; 6,66; 6,71; 7,02; 8,25.

Ejemplo 13 (5):

25 Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-6-metoxioctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 13-5)



30 TLC: Rf: 0,53 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,57-1,64; 1,90-2,39; 2,41-2,54; 3,25; 3,91; 3,99; 4,17; 4,27; 5,09; 6,77; 7,01; 7,31; 8,26.

Ejemplo 13 (6):

35 Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -6-metoxi-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 13-6)

TLC: Rf: 0,52 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

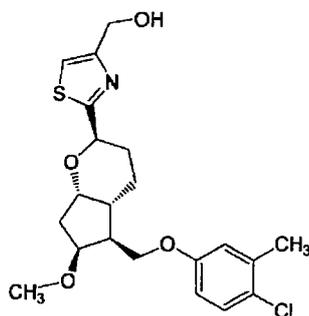
40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,57-1,64; 1,90-2,10; 2,12-2,23; 2,26; 2,26-2,59; 2,41-2,53; 2,46; 3,26; 3,93; 4,01; 4,19; 4,28; 5,09; 6,62; 6,72; 7,02; 8,27.

Ejemplos 14 (1) a (6)

45 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 25 en lugar del Compuesto de referencia 14, produciendo así un compuesto. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A \rightarrow Ejemplo 10, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9 y, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

50 Ejemplo 14 (1):

(2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-metoxioctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-il)metanol (Compuesto 14-1)



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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,61; 1,91-2,10; 2,15; 2,26; 2,34; 2,49; 3,25; 3,89; 4,00; 4,16; 4,29; 4,76; 5,07; 6,68; 6,78; 7,16; 7,20.

5

Ejemplo 14 (2):

(2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-metoxioctahidrociclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metanol (Compuesto 14-2)

10

TLC: Rf: 0,52 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,18; 1,64; 1,90-2,06; 2,10-2,24; 2,28; 2,49; 2,56; 3,26; 3,90; 4,00; 4,17; 4,29; 4,75; 5,07; 6,70; 6,72; 7,04; 7,16.

15

Ejemplo 14 (3):

(2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-6-metoxioctahidrociclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metanol (Compuesto 14-3)

20

TLC: Rf: 0,52 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,21; 1,64; 1,91-2,06; 2,10-2,19; 2,23; 2,49; 2,59; 3,26; 3,91; 4,01; 4,18; 4,30; 4,75; 5,07; 6,66; 6,74; 7,02; 7,16.

25

Ejemplo 14 (4):

(2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-6-metoxi-5-[(4-metil-3-propilfenoxi)metil]octahidrociclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metanol (Compuesto 14-4)

30

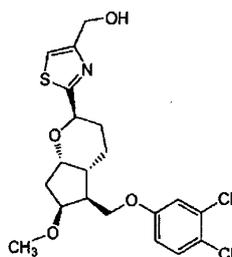
TLC: Rf: 0,38 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,99; 1,64; 1,92-2,06; 2,10-2,22; 2,26; 2,46; 2,54; 3,26; 3,91; 4,01; 4,17; 4,28; 4,75; 5,06; 6,66; 6,71; 7,01; 7,16.

35

Ejemplo 14 (5):

(2-((2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-6-metoxioctahidrociclopenta[b]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-il)metanol (Compuesto 14-5)



40

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

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,56-1,65; 1,90-2,30; 2,43-2,56; 3,24; 3,90; 3,99; 4,17; 4,29; 4,75; 5,07; 6,76; 7,01; 7,17; 7,30.

Ejemplo 14 (6):

{2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-metoxi-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-il} metanol (Compuesto 14-6)

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

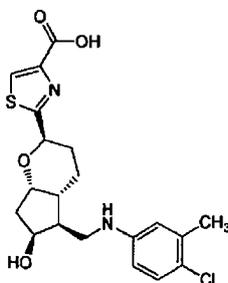
5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,57-1,64; 1,90-2,21; 2,26; 2,44-2,55; 3,26; 3,92; 4,01; 4,19; 4,30; 4,75 5,07; 6,62; 6,73 7,02; 7,16.

Ejemplos 15 (1) a (2)

10 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 12→Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo C→Ejemplo de referencia 17→Ejemplo 5→Ejemplo de referencia 19, excepto que se usó el Compuesto de referencia 9 en lugar del Compuesto de referencia 11, produciendo así un compuesto. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 20→Ejemplo 7→Ejemplo 9, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 19, y que se usó 4-cloro-3-metilnilina o 4-etil-3-metilnilina en lugar de 5-aminoindano. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 15 (1):

20 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-cloro-3-metilfenil]amino]metil]-6-hidroxi-octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 15-1)



TLC: Rf: 0,34 (diclorometano: metanol = 10:1) Placa de sílice con COOH;

25 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,50-2,42; 3,21; 3,34; 4,27; 4,59; 5,07; 6,67; 6,75; 7,18; 8,27.

Ejemplo 15 (2):

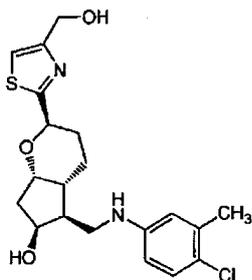
30 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-etil-3-metilfenil]amino]metil]-6-hidroxi-octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 15-2)

TLC: Rf: 0,32 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

35 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ 1,06; 1,40-1,55; 1,73-1,99; 2,00-2,20; 2,14; 2,41,2,99,3,11; 4,13-4,24; 4,51; 5,04; 6,31-6,40; 6,82; 8,42.

Ejemplo 16:

40 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-cloro-3-metilfenil]amino]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 16)



45 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 12→Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo C→Ejemplo de referencia 17→Ejemplo 5→Ejemplo de referencia 19, excepto que se usó el Compuesto de referencia 9 en lugar del Compuesto de referencia 11, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 20→Ejemplo 7→Ejemplo 10, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 19, y que se usó 4-cloro-3-metilnilina en lugar de 5-aminoindano,

produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,57 (acetato de etilo);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,89-2,01; 2,04-2,20; 3,19; 3,27; 4,32; 4,55; 4,75; 5,07; 6,45; 6,57; 7,12; 7,18.

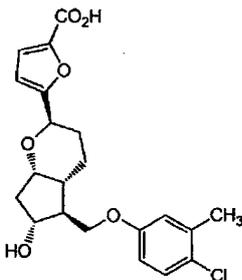
5 Ejemplo de referencia 26: 5-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-(acetiloxi)-5-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]furan-2-carboxilato de etilo (Compuesto de referencia 26)

Se añadió acetonitrilo (10 ml) al Compuesto de referencia 5 (510 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió una solución de bromuro de 5-etoxicarbonil-2-furanil-cinc/tetrahidrofurano 0,5 M(4,0 ml) a la solución resultante y después se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió cloruro de aluminio (266 mg) a la solución resultante, y después se agitó a 0 °C durante 1 hora, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→2:1), produciendo el compuesto del título (300 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,36 (hexano: acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 17:

20 Ácido 5-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-2-furoico (Compuesto 17)



25 Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 9, excepto que se usó el Compuesto de referencia 26 en lugar del Compuesto de referencia 8, produciendo así un compuesto. Posteriormente, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 9, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-cloro-3-metilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,17 (diclorometano: metanol: agua = 80:20:1);

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 1,55-1,82; 1,91-2,21; 2,28; 3,79-4,01; 4,08; 4,80-4,91; 6,57; 6,78; 6,94; 7,14; 7,26.

Ejemplo 17 (1):

35 Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-oxazol-4-carboxílico (Compuesto 17-1)

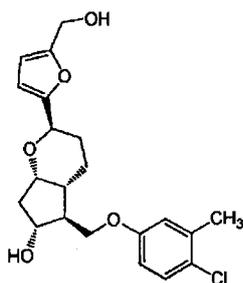
40 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 26→Ejemplo 17, excepto que, en lugar de bromuro de 5-etoxi-carbonil-2-furanil-cinc, se usó un derivado de oxazol correspondiente, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,12 (diclorometano: metanol = 4:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,75; 1,87; 1,95; 2,05-2,20; 2,33; 2,46; 3,92; 4,02; 4,09; 4,16; 5,12; 6,65; 6,76; 7,20; 8,34.

45 Ejemplo 18:

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2-[5-(hidroximetil)-2-furil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 18)



Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 9, excepto que se usó el Compuesto de referencia 26 en lugar del Compuesto de referencia 8, produciendo así un compuesto. Posteriormente, Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 2, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-cloro-3-metilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,27 (hexano: acetato de etilo = 20:80);

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ 1,65-1,89; 1,90-2,19; 2,33; 2,39-2,48; 2,85; 3,91; 4,00; 4,04-4,16; 4,61; 4,99; 6,23-6,27; 6,65; 6,76; 7,20.

Ejemplo 18 (1):

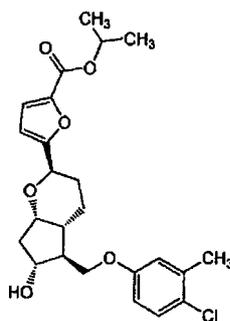
(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 18-1)

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 26→Ejemplo 18, excepto que, en lugar de bromuro de 5-etoxi-carbonil-2-furanil-cinc, se usó un derivado de oxazol correspondiente, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

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

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,75; 1,83; 1,97; 2,05; 2,11-2,21; 2,34; 2,46; 2,70; 3,92; 4,03; 4,14; 4,62; 5,06; 6,65; 6,76; 7,20; 7,61.

Ejemplo 19: 5-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi-octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-2-furoato de isopropilo (Compuesto 19)



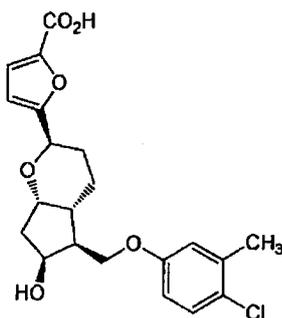
Se realizó el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 9, excepto que se usó el Compuesto de referencia 26 en lugar del Compuesto de referencia 8, produciendo así un compuesto. Posteriormente, Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 9→Ejemplo 3, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-cloro-3-metilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,38 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ 1,34; 1,72; 1,84; 1,93; 2,00-2,23; 2,33; 2,79; 3,91; 4,00; 4,12; 5,05; 5,21; 6,41; 6,65; 6,76; 7,11; 7,20.

Ejemplo 20:

Ácido 5-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi-octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-2-furoico (Compuesto 20)



Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo C→Ejemplo de referencia 17→Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 26 en lugar del Compuesto B, produciendo así un compuesto. Posteriormente, Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 7→Ejemplo 9, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-cloro-3-metilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,15 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

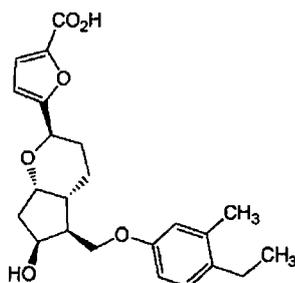
RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,53-1,65; 1,86-2,21; 2,34; 2,45-2,58; 4,03-4,18; 4,22; 4,62; 4,97; 6,44; 6,69; 6,80; 7,21; 7,27.

Ejemplos 20 (1) a (3)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 26, excepto que se usó bromuro de 5-etoxicarbonil-2-furanil-cinc, o un furano o derivado de oxazol correspondiente, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo C→Ejemplo de referencia 17→Ejemplo 5, excepto que se usó el compuesto resultante, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A → Ejemplo 7→Ejemplo 9, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9 y, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 20 (1):

Ácido 5- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[b]piran-2-il]-2-furoico (Compuesto 20-1)



TLC: Rf: 0,15 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,53-1,65; 1,86-2,21; 2,23; 2,45-2,63; 4,13; 4,22; 4,63; 4,97; 6,44; 6,67; 6,76; 7,04; 7,28.

Ejemplo 20 (2):

Ácido 2- $\{(2R,4aR,5S,6S,7aS)\}$ -5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[b]piran-2-il]-1,3-oxazol-4-carboxílico (Compuesto 20-2)

TLC: Rf: 0,19 (hexano: acetato de etilo = 1:3);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,20; 1,59-1,68; 1,87-1,98; 2,03-2,24; 2,49-2,63; 4,10-4,18; 4,64; 5,01; 6,67; 6,74; 7,03; 8,33.

Ejemplo 20 (3):

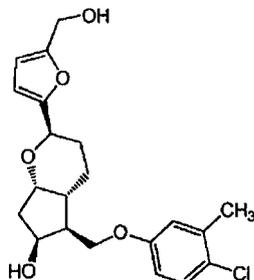
Ácido 4- $\{(2R, 4aR, 5S,6S,7aS)\}$ -5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxiociclooctahidrociclopenta[b]piran-2-il]-2-furoico (Compuesto 20-3)

TLC: Rf: 0,49 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,46-1,77; 1,86-2,21; 2,34; 2,45-2,61; 4,03-4,18; 4,64; 4,89; 6,69; 6,79; 7,21; 7,28; 7,53.

Ejemplo 21:

5 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2-[5-(hidroximetil)-2-furil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol
(Compuesto 21)



10 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo C→Ejemplo de referencia 17→Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 26 en lugar del Compuesto B, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 7→Ejemplo 2, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-cloro-3-metilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,20 (hexano: acetato de etilo = 1:2);

15 RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,53-1,65; 1,84-2,20; 2,34; 2,45-2,58; 4,03-4,20; 4,22; 4,57-4,68; 4,89; 6,19-6,26; 6,70; 6,80; 7,22.

Ejemplos 21 (1) a (3)

20 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 26, excepto que se usó bromuro de 5-etoxicarbonil-2-furanil-cinc, o un furano o derivado de oxazol correspondiente, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo C→Ejemplo de referencia 17→Ejemplo 5, excepto que se usó el compuesto resultante. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo 7→Ejemplo 2, excepto que, en lugar de 3,5-difluorofenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 21 (1):

30 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-2-[5-(hidroximetil)-2-furil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol
(Compuesto 21-1)

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

RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,18; 1,53-1,65; 1,79-2,19; 2,28; 2,45-2,63; 4,13; 4,53-4,68; 4,89; 6,22-6,28; 6,67-6,75; 7,05.

Ejemplo 21 (2):

35 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-oxazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol
(Compuesto 21-2)

40 RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,21; 1,57-1,67; 1,86-1,97; 2,00-2,21; 2,23; 2,50-2,63; 4,13; 4,19; 4,60-4,70; 4,97; 6,67; 6,74; 7,04; 7,61.

Ejemplo 21 (3):

45 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2-[5-(hidroximetil)-3-furil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol
(Compuesto 21-3)

TLC: Rf: 0,13 (hexano: acetato de etilo = 1:1);

50 RMN de ¹H (CDCl₃):δ 1,63-1,78; 1,81-2,19; 2,34; 2,47-2,61; 4,01-4,19; 4,57-4,68; 4,83; 6,31; 6,69; 6,79; 7,21; 7,29.

Ejemplo de referencia 27:

55 (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-6-hidroxiociclopenta[*b*]piran-2-carbonitrilo
(Compuesto de referencia 27)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo C, excepto que se usó el Compuesto de referencia 6 en lugar del Compuesto B, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

TLC: Rf: 0,28 (hexano: acetato de etilo = 7:3).

Ejemplo de referencia 28:

- 5 Benzoato de (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-2-cianoctahidrociclo-penta[*b*]piran-6-ilo (Compuesto de referencia 28)

Se añadieron piridina (10 ml) y cloruro de benzoílo (0,47 ml) al Compuesto de referencia 27 (1,47 g) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la solución de reacción, y se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de salmuera, después, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y luego se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→85:15), produciendo el compuesto del título (1,68 g) que tenía las siguientes propiedades físicas.

15 TLC: Rf: 0,64 (hexano: acetato de etilo = 7:3).

Ejemplo de referencia 29:

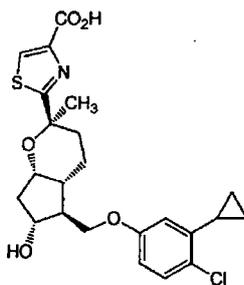
- 20 Benzoato de (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-({*tert*-butil(difenil)silil}oxi)metil)-2-ciano-2-metiloctahidrociclopenta[*b*]piran-6-ilo (Compuesto de referencia 29)

Se añadieron tetrahidrofurano (6,64 ml), *N,N*-dimetilpropilenoúrea (1,66 ml) y yodometano (1,03 ml) al Compuesto de referencia 28 (892 mg) bajo corriente de argón, y se agitó la solución mezclada a -40 °C durante 10 minutos. Se añadió diisopropilamida de litio 2 M/tetrahidrofurano (1,98 ml) gota a gota a la solución resultante lentamente, y la solución resultante se agitó a -40 °C durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución de reacción, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución saturada de salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se filtró. Se concentró la fracción filtrada a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→85:15), produciendo el compuesto del título (293 mg) que tenía las siguientes propiedades físicas.

30 TLC: Rf: 0,29 (hexano: acetato de etilo = 9:1).

Ejemplo 22:

- 35 Ácido 2-((2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi-2-metiloctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 22)



- 40 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 7→Ejemplo de referencia 8→Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 29 en lugar del Compuesto de referencia 6, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo C→Ejemplo 9, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-cloro-3-ciclopropilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

45 TLC: Rf: 0,55 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);
RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,66; 1,00; 1,56; 1,67-1,81; 1,90-2,20; 2,40-2,49; 2,50-2,59; 3,87; 3,99; 4,08-4,19; 4,22; 6,43; 6,61; 7,21; 8,29.

Ejemplos 22 (1) a (3)

- 50 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 22, excepto que, en lugar de 4-cloro-3-ciclopropilfenol, se usó un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 22 (1):

55

Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(4-etil-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi-2-metil]octahidro*ciclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 22-1)

TLC: Rf: 0,55 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

5 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,17; 1,56; 1,69-1,83; 1,90-2,15; 2,26; 2,40-2,60; 3,90; 4,03; 4,12; 4,17; 6,62-6,69; 7,03; 8,29.

Ejemplo 22 (2):

10 Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-6-hidroxi-2-metil-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidro*ciclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 22-2)

TLC: Rf: 0,46 (diclorometano: metanol: ácido acético = 10:1:0,1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,56; 1,69-1,83; 1,90-2,15; 2,24; 2,40-2,60; 3,91; 4,04; 4,12; 4,19; 6,56; 6,68; 7,02; 8,30.

15 Ejemplo 22 (3):

Ácido 2-*[(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxi-2-metil]octahidro*ciclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 22-3)

20 TLC: Rf: 0,53 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,60-0,68; 0,88-0,97; 1,22; 1,56; 1,68-1,82; 1,85-2,15; 2,40-2,60; 2,75; 3,89; 4,02; 4,12; 4,17; 6,48; 6,65; 7,05; 8,30.

Ejemplos 23 (1) a (2)

25 Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 7→Ejemplo de referencia 8→Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 29 en lugar del Compuesto de referencia 6, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo C→Ejemplo 10, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-metil-3-tiometilfenol o 3-ciclopropil-4-etilfenol en lugar de 3,5-difluorofenol. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

Ejemplo 23 (1):

35 *(2R,4aR,5S,6R,7aS)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidro*ciclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 23-1)

TLC: Rf: 0,15 (hexano: acetato de etilo = 2:8);

40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 1,54; 1,68-1,78; 1,90-2,05; 2,19; 2,24; 2,44; 2,44-2,50; 2,94; 3,89; 4,02; 4,11-4,22; 4,75; 6,56; 6,68; 7,01; 7,18.

Ejemplo 23 (2):

45 *(2R,4aR,5S,6R,7aS)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil*octahidro-ciclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 23-2)

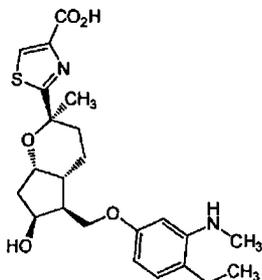
TLC: Rf: 0,40 (hexano: acetato de etilo = 3:7);

50 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 0,60-0,67; 0,88-0,96; 1,22; 1,53; 1,65-1,78; 1,85-2,10; 2,23-2,32; 2,40-2,49; 2,75; 2,95; 3,87; 4,00; 4,10-4,21; 4,75; 6,48; 6,65; 7,05; 7,18.

Ejemplo 24:

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-etil-3-(metilamino)fenoxi]metil]-6-hidroxi-2-metiloctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 24)

5



Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 7→Ejemplo de referencia 8→Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 29 en lugar del Compuesto de referencia 6, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo 9, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-etil-3-metilaminofenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

10

TLC: Rf: 0,59 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

15

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,21; 1,50; 1,56-1,69; 1,81-2,04; 2,22; 2,33-2,58; 2,87; 4,09-4,18; 4,68; 6,20; 6,27; 6,96; 8,26.

Ejemplos 24 (1) a (4)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 29, excepto que se usó yodometano o yodoetano, produciendo así un compuesto. Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 24, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 29, y que se usó 4-etil-3-metilaminofenol o un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los siguientes compuestos.

20

Ejemplo 24 (1):

25

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-etil-5-[[4-etil-3-(metilamino)fenoxi]metil]-6-hidroxi-2-metiloctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 24-1)

TLC: Rf: 0,32 (diclorometano: metanol = 4:1);

30

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,76; 1,21; 1,28; 1,59; 1,78; 1,85-1,97; 2,24; 2,34; 2,38; 2,53; 2,87; 4,10-4,13; 4,68; 6,19; 6,26; 6,95; 8,27.

Ejemplo 24 (2):

35

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-2-metil-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 24-2)

TLC: Rf: 0,41 (diclorometano: metanol: ácido acético = 10:1:0,1);

40

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,51; 1,62; 1,93-1,99; 2,20; 2,26; 2,39-2,46; 2,46; 2,52; 4,08-4,18; 4,68; 6,62; 6,72; 7,04; 8,27.

Ejemplo 24 (3):

45

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-diciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi-2-metiloctahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 24-3)

TLC: Rf: 0,53 (diclorometano: metanol: ácido acético = 10:1:0,1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,62; 0,66; 0,91; 0,97; 1,50; 1,51-1,67; 1,82-2,02; 2,03-2,12; 2,14-2,28; 2,35-2,57; 3,49; 4,08; 4,13; 4,66; 6,50; 6,65; 6,91; 8,26.

50

Ejemplo 24 (4):

Ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxi-2-metil octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico (Compuesto 24-4)

55

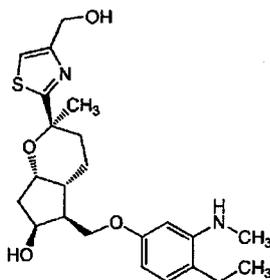
TLC: Rf: 0,29 (cloroformo: metanol: ácido acético = 90:10:1);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,62-0,69; 0,90-0,98; 1,24; 1,50; 1,57-1,68; 1,88-2,06; 2,22; 2,37-2,57; 2,77; 4,06-4,17; 4,67; 6,53; 6,71; 7,08; 8,29.

Ejemplo 25:

5

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[4-etil-3-(metilamino)fenoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metiloctahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 25)



10

Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 7→Ejemplo de referencia 8→Ejemplo 5, excepto que se usó el Compuesto de referencia 29 en lugar del Compuesto de referencia 6, produciendo así un compuesto. Se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo A→Ejemplo C→Ejemplo D→Ejemplo 10, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 9, y que se usó 4-etil-3-metilaminofenol en lugar de 3,5-difluorofenol, produciendo así el compuesto del título que tenía las siguientes propiedades físicas.

15

TLC: Rf: 0,58 (hexano: acetato de etilo = 1:9);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,21; 1,48; 1,56-1,69; 1,83-1,99; 2,05-2,28; 2,30-2,47; 2,48-2,61; 2,87; 4,13; 4,19; 4,69; 4,75; 6,20; 6,27; 6,96; 7,16.

20

Ejemplos 25 (1) a (4)

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 29, excepto que se usó yodometano o yodoetano, produciendo así un compuesto. Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 25, excepto que se usó el compuesto resultante en lugar del Compuesto de referencia 29, y que se usó 4-etil-3-metilaminofenol o un fenol correspondientemente sustituido. De esta manera, se produjeron los compuestos del título que tienen las siguientes propiedades físicas.

25

Ejemplo 25 (1):

30

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-etil-5-[[4-etil-3-(metilamino)fenoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 25-1)

TLC: Rf: 0,42 (acetato de etilo);

35

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,78; 1,21; 1,28; 1,58-1,64; 1,76; 1,85-1,93; 2,11; 2,20; 2,26-2,33; 2,41; 2,52; 2,87; 4,11; 4,20; 4,68; 4,75; 6,19; 6,26; 6,95; 7,16.

Ejemplo 25 (2):

40

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metil-5-[[4-metil-3-(metiltio)fenoxi]metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 25-2)

TLC: Rf: 0,17 (hexano: acetato de etilo = 2:8);

45

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 1,48; 1,62; 1,87-1,98; 2,21; 2,26; 2,31-2,40; 2,46; 2,53; 4,08-4,13; 4,19; 4,68; 4,74; 6,62; 6,72; 7,03; 7,15.

Ejemplo 25 (3):

50

(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[[3-ciclopropil-4-etilfenoxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metiloctahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol (Compuesto 25-3)

TLC: Rf: 0,45 (hexano: acetato de etilo = 1:4);

RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,65; 0,94; 1,23; 1,55; 1,61; 1,86-1,97; 2,01; 2,15; 2,20; 2,35; 2,52; 2,77; 4,09; 4,19; 4,67; 4,75; 6,53; 6,71; 7,08; 7,17.

55

Ejemplo 25 (4):

(2R,4aR,5S,6S,7aS)-5-[(3-ciclopropil-4-propilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-2-metiloctahidroclopenta[b]piran-6-ol (Compuesto 25-4)

5 TLC: Rf: 0,49 (hexano: acetato de etilo = 3:7);
 RMN de ^1H (CDCl_3): δ 0,60-0,67; 0,90-1,02; 1,47; 1,50-1,70; 1,80-2,02; 2,18-2,30; 2,52; 2,70; 4,03-4,15; 4,19; 4,67; 4,75; 6,51; 6,69; 7,05; 7,17.

10 [Ejemplo experimental farmacológico]

Ensayo *in vitro*

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

15 Usando células Chem1 o células CHO en las que se expresaron a la fuerza diversos receptores de prostanoideos, respectivamente, se determinaron las actividades agonistas de los compuestos de ensayo en diversos receptores de prostanoideos empleando, como medida, una cantidad de producción de AMP cíclico intracelular (abreviado de aquí en adelante como "AMPc") o una concentración de calcio intracelular.

20 <Tratamiento con el compuesto>

25 Se disolvieron el compuesto de ensayo y una sustancia de control (PGE₂ y PGF_{2 α}) en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución de 10 mmol/l. La solución de 10 mmol/l preparada de este modo se descongeló al usarla, luego, se diluyó en serie con DMSO y después se diluyó con una solución tampón para su uso en la medición o una solución tampón para su uso 2 en la medición, y luego se sometió la solución resultante a un experimento.

<Cultivo de células

30 Las células que expresaron a la fuerza diversos receptores de prostanoideos se cultivaron de forma permanente a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 %, usando un medio de DMEM (Sigma) (para el cultivo de FP-Chem1) que contenía FBS no dializado al 9,8 % en volumen inactivado (56 °C, 30 minutos) (Life Technologies), aminoácidos no esenciales al 1 % en volumen (Life Technologies), solución tampón de HEPES a 10 mmol/l (Life Technologies), GENETICIN al 0,5 % en volumen (Life Technologies) y penicilina-estreptomicina al 1 % (Life Technologies) o un medio de α -MEM (Sigma) (para el cultivo de EP2-CHO) que contenía FBS no dializado al 9,8 % en volumen inactivado (56 °C, 30 minutos) (Life Technologies) y penicilina-estreptomicina-glutamina (Life Technologies). El subcultivo se llevó a cabo de la siguiente manera.

40 Se retiró el medio y se lavó con una solución salina fisiológica tamponada con fosfato que no contenía Ca²⁺ ni Mg²⁺ una vez. Se añadió una cantidad adecuada de tripsina-EDTA (Life Technologies), y se incubó a temperatura ambiente, se despegaron las células y se añadió un medio que tenía un volumen que era 10 veces superior al volumen de tripsina-EDTA para detener una reacción enzimática. Tras recuperar las células en un tubo de centrifugación y centrifugar a temperatura ambiente durante 3 minutos a 120 g, se retiró el sobrenadante. Las células se suspendieron en una cantidad adecuada de un medio y se sembraron en un matraz de cultivo.

45 (1-1) Medición de la actividad agonista de EP2 (Medición de la concentración de AMPc)

50 El día de la medición, se retiró un medio, y se lavó EP2-CHO con una solución salina fisiológica tamponada con fosfato que contenía 2 mmol/l de EDTA y que no contenía Ca²⁺ ni Mg²⁺ una vez. Se añadió una cantidad adecuada de solución salina fisiológica tamponada con fosfato que contenía 2 mmol/l de EDTA y que no contenía Ca²⁺ ni Mg²⁺, esto se incubó a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 %, se despegaron las células, se recuperaron las células en un tubo de centrifugación y se centrifugaron a temperatura ambiente durante 3 minutos a 550 g, y se retiró el sobrenadante. Se suspendieron las células en una cantidad adecuada de una solución tampón para la medición 1 (medio de MEM (Invitrogen) que contenía albúmina de suero bovino al 1,0 % p/v (Sigma) y diclofenaco a 2 $\mu\text{mol/l}$ (Sigma)), y se centrifugaron a temperatura ambiente durante 3 minutos a 200 g, y se retiró el sobrenadante. Se suspendieron las células en una solución tampón para la medición 2 (medio de MEM (Invitrogen) que contenía albúmina de suero bovino al 1,0 % p/v (Sigma), diclofenaco a 2 $\mu\text{mol/l}$ (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina a 1 mmol/l), y se dispensaron cada 25 μl de la suspensión en una placa de 1/2 área de 96 pocillos, de manera que el número de células por pocillo se volvió de 1,25 x 10⁶. Se añadió una solución tampón para la medición 2 (25 μl) que contenía un agonista a varias concentraciones para llevar a cabo una reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La medición de una concentración de AMPc se llevó a cabo usando el kit HTRF HiRange de AMPc (CIS bio International). De acuerdo con el protocolo de dos etapas del manual del kit, se añadieron 25 μl de cada uno de AMPc-D2 y Cryptase diluidos con un tampón de lisis, y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la incubación durante 1 hora, se midió la fluorescencia de resolución temporal a 620 nm y a 660 nm cuando se excitó a 340 nm usando SpectraMax M5e

65 (Dispositivo Molecular), y se obtuvo una relación (relación de TRF), de este modo, se calculó una concentración de AMPc a partir de una línea de calibración.

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

Con respecto a FP-Chem1, mediante el mismo método que para el subcultivo, se despegaron las células y se suspendieron, y, antes de dos días desde la medición, se sembró la suspensión en una placa UV de 96 pocillos, de modo que el número de células por pocillo resultó ser de $0,5 \times 10^4$, y se cultivó en pie a 37 °C en presencia de CO₂ al 5 %. El día de la medición, tras retirar el medio de cada pocillo de la placa UV de 96 pocillos, se lavó cada pocillo con una solución salina fisiológica tamponada con fosfato que no contenía Ca²⁺ ni Mg²⁺ una vez. Se añadieron a cada pocillo 120 µl de una solución tampón para la medición (solución salina equilibrada de Hank (Invitrogen) que contenía albúmina de suero bovino al 0,1 % p/v, diclofenaco a 2,8 µmol/l, probenecida a 1,25 mmol/l y HEPES a 20 mmol/l) que contenía el kit de ensayo FLIPR Calcium 5 (Molecular Devices), y se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos en condiciones de protección contra la luz, que se sometió a un experimento.

Se ajustó la placa UV de 96 pocillos en un fotómetro espectral fluorescente (FDSS-7000EX, Hamamatsu Photonics K.K.), y se midió una concentración de calcio intracelular. Se añadió una solución tamponada para medir (30 µl) que contenía un agonista a varias concentraciones para llevar a cabo una reacción. Se llevó a cabo la medición de una concentración de calcio intracelular irradiando células con luz excitada que tenía una longitud de onda de 485 nm, y midiendo una intensidad fluorescente a 525 nm.

<Resultados>

Usando los valores de medición obtenidos mediante el método mencionado anteriormente, se calculó un valor de CE₅₀ como un índice para la actividad agonista del compuesto de acuerdo con la presente invención en EP2 de ser humano y un receptor de FP humano.

Los resultados se muestran en las siguientes tablas.

[Tabla 1]

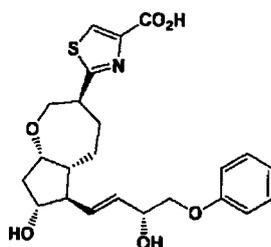
Ej.	1(4)	1(5)	1(6)	1(7)	1(12)	1(13)	1(15)	1(16)
CE ₅₀ de la actividad agonista de EP2 (nM)	0,50	0,90	7,5	3,3	19	1,1	14	5,5

Ej.	1(17)	1(19)	1(22)	1(27)	9	9(1)	9(3)	9(4)
CE ₅₀ de la actividad agonista de EP2 (nM)	0,82	2,4	2,3	12	2,8	0,86	0,16	0,13

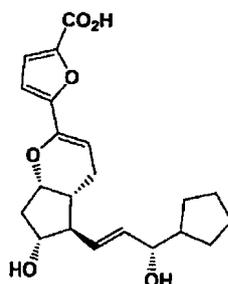
Ej.	9(5)	9(12)	9(23)	9(25)	9(33)	9(35)	9(36)
CE ₅₀ de la actividad agonista de EP2 (nM)	0,91	6,4	1,6	0,074	1,6	2,4	3,5

Como se ha mostrado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención ejercen potentes actividades agonistas de EP2. Cualquiera de los compuestos resultó tener una actividad agonista de FP (un valor de CE₅₀) de 10 µM o superior.

Por otro lado, también se determinaron las actividades agonistas de EP2 de los compuestos que tenían estructuras análogas a la estructura del compuesto de acuerdo con la presente invención, es decir, el siguiente compuesto que se desvela en el folleto de la publicación internacional n.º 2011/013651:

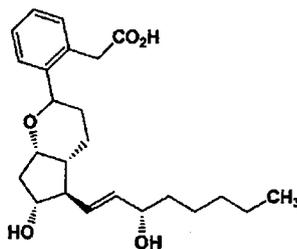


el siguiente compuesto que se devala en la patente japonesa abierta a inspección pública n.º S61-218588:



5

y el siguiente compuesto que se devala en la patente japonesa abierta a inspección pública n.ºS55-89261:



- 10 Todos los compuestos resultaron tener valores de CE₅₀ de 10 µM o superiores, que eran extremadamente bajo en comparación con los de los compuestos de acuerdo con la presente solicitud.

Ensayo *in vivo*

- 15 Como el experto en la materia podrá entender fácilmente, en un ensayo *in vivo*, dado que, teniendo en cuenta todos los compuestos de ensayo, el ácido carboxílico, que es un cuerpo activo, tiene una permeabilidad corneal deficiente, se evaluó la acción farmacológica del cuerpo activo mediante administración por instilación ocular de un compuesto que se había convertido en un éster tal como un éster etílico o un éster isopropílico, o un alcohol.

- 20 (2) Actividad para reducir la presión intraocular

Se administró una solución que contenía compuesto de ensayo (30 µl), que se había ajustado a cada una de las diferentes concentraciones, por instilación ocular en el ojo izquierdo o derecho de un mono macho (un mono cynomolgus) consciente. Se midió la presión intraocular tras la administración con el tiempo desde el inicio de la administración hasta después de 24 horas. Tras medir la presión intraocular, se fijó un mono cynomolgus en una silla para monos, y se le anestesió mediante la administración por instilación ocular de un anestésico de superficie ocular (gotas oculares de Benoxil al 0,4 % Santen Pharmaceutical Co., Ltd.). Tras montar un blefarostato (Handaya Co., Ltd.), se midió la presión intraocular de ambos ojos (de 7 a 8 ejemplos por grupo) usando un tonómetro plano de aplanamiento neumático (Modelo 30 Classic, REICHERT). La diferencia entre el valor de la presión intraocular antes de la administración de una sustancia de ensayo y el valor de la presión intraocular tras la administración de la sustancia de ensayo se calculó como la velocidad de reducción de la presión intraocular de acuerdo con la siguiente ecuación, y la sostenibilidad de la acción de disminución intraocular del ojo se evaluó usando una velocidad máxima de disminución de la presión intraocular durante la medición.

35

[Ecuación 1]

$$\text{Velocidad de reducción de la presión intraocular (\%)} = \frac{(\text{valor de presión intraocular antes de la administración de la sustancia de ensayo}) - (\text{valor de presión intraocular después de la administración de la sustancia de ensayo})}{(\text{valor de presión intraocular antes de la administración de la sustancia de ensayo})} \times 100$$

<Resultados>

5 Los resultados se muestran en las siguientes tablas. Las concentraciones administradas se determinaron en función de las actividades agonistas de EP2 medidas mediante el método mencionado anteriormente.

[Tabla 2]

10

Ej.	2(4)	2(5)	2(7)	2(8)	2(9)	2(10)	2(12)	2(13)
Concentración de la administración (µg/ ml)	100	30	30	30	10	10	10	3
Velocidad de reducción de la presión intraocular (%)	40	48	38	55	52	31	43	31
Ej.	2(14)	2(16)	3(1)	3(3)	3(4)	10	10(1)	10(3)
Concentración de la administración (µg/ ml)	30	30	100	3	30	10	3	1
Velocidad de reducción de la presión intraocular (%)	45	51	28	33	35	40	29	49
Ej.	10(7)	10(12)	10(15)	10(16)	10(17)	10(21)	10(22)	10(32)
Concentración de la administración (µg/ ml)	10	0,3	3	10	100	1	3	3
Velocidad de reducción de la presión intraocular (%)	41	33	37	45	57	44	43	41

Como se ha mostrado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención ejercen una potente acción de reducción de la presión intraocular. Por lo tanto, se demostró que los compuestos de acuerdo con la presente invención son eficaces en una enfermedad ocular, que es un tipo de enfermedad relacionada con el receptor de EP2.

15

[Ejemplos de preparación]

A continuación, se mostrarán los ejemplos de preparación representativos usados en la presente invención.

20

1. Inyecciones

Se mezclaron el Compuesto 1 (200 g), manitol (20 g) y agua destilada (50 l) mediante un método habitual, la solución resultante se esterilizó mediante un método habitual, y luego se usó para llenar ampollas a un volumen de 5 ml por ampolla. Las ampollas se liofilizaron mediante un método habitual. De esta manera, se produjeron 10.000 ampollas que contenían cada una 20 mg de principios activos.

25

2. Comprimidos

5 Se mezclaron el Compuesto 2 (50 g), carboximetilcelulosa cálcica (20 g), estearato de magnesio (10 g) y celulosa cristalina (920 g) mediante un método habitual, y la mezcla resultante se comprimó. De esta manera, se produjeron 10.000 comprimidos, cada uno con 5 mg de principios activos.

3. Gotas oculares

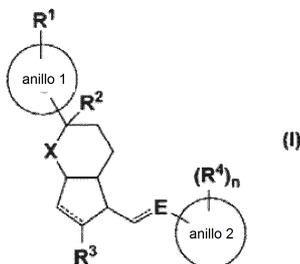
10 Se añadieron glicerina (2,5 g) y polisorbato 80 (500 mg) a agua purificada esterilizada, se añadió el Compuesto 3 (1 mg) hasta que se disolvió, se añadió agua purificada estéril hasta una cantidad total de 100 ml, y se filtró esto en condiciones estériles con un filtro de membrana, y se usó para llenar un recipiente predeterminado. De esta manera, se produjeron gotas oculares.

[Aplicabilidad industrial]

15 El compuesto de acuerdo con la presente invención tiene una actividad agonista de EP2 selectiva y es muy seguro, y por lo tanto, es útil como agente terapéutico para enfermedades relacionadas con el receptor de EP2, incluyendo enfermedades inmunitarias, enfermedades alérgicas, muerte neuronal, dismenorrea, parto prematuro, aborto involuntario, calvicie, enfermedades oculares, disfunción eréctil, artritis, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfisema
20 pulmonar, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión hepática, hepatitis aguda, cirrosis, choque, nefritis, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófagos, enfermedad de Still, enfermedad de Kawasaki, lesión por quemadura, enfermedad granulomatosa sistémica, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn,
25 hipercitoquinemia en diálisis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades óseas, lesión del cartílago y otros.

REIVINDICACIONES

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



5

(en la que el anillo 1 representa un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros;

R¹ representa -(CH₂)_p-COOH, -(CH₂)_q-COOR¹¹, -(CH₂)_r-OH, -(CH₂)_s-OR¹², -CH₂NR¹³R¹⁴ o -CONR¹³R¹⁴;

10

p representa un número entero de 0 o 1 a 4;

q representa un número entero de 0 o 1 a 4;

r representa un número entero de 1 a 4;

s representa un número entero de 1 a 4;

R¹¹ representa un grupo alquilo C₁₋₄;

R¹² representa un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄;

15

R¹³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo acilo C₁₋₄ o un grupo R¹⁵O(C=O)-alquilo C₁₋₄;

o R¹³ y R¹⁴ junto con un átomo de nitrógeno al que R¹³ y R¹⁴ están unidos representa una amina cíclica de 5 a 8 miembros saturada;

20

R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

X representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂- o -NH-;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

R³ representa un átomo de hidrógeno u -OR³¹;

25

R³¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo acilo C₁₋₄;

E representa -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, =CH- o -NH-;

el anillo 2 representa un grupo cíclico de 3 a 15 miembros;

R⁴ representa (1) un grupo alquilo C₁₋₈, (2) un grupo alqueno C₂₋₈, (3) un grupo alquino C₂₋₈, (4) un grupo cicloalquilo C₃₋₈, (5) un grupo alcoxi C₁₋₈, (6) un grupo cicloalquiloxi C₃₋₈, (7) un grupo acilo C₁₋₈, (8) un grupo aciloxi C₁₋₈, (9) un grupo alquiltio C₁₋₈, (10) un grupo cicloalquiltio C₃₋₈, (11) un grupo alquilsulfinilo C₁₋₈, (12) un grupo cicloalquilsulfinilo C₃₋₈, (13) un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈, (14) un grupo cicloalquilsulfonilo C₃₋₈, (15) un grupo alcocarbonilo C₁₋₈, (16) un grupo cíclico de 5 o 6 miembros, (17) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-grupo alquilo C₁₋₄, (18) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-grupo alcoxi C₁₋₄, (19) un (grupo cíclico de 5 o 6 miembros)-grupo acilo C₁₋₄, (20) un átomo de halógeno, (21) un grupo hidroxilo, (22) un grupo nitro, (23) un grupo ciano, (24)-NR¹⁶R¹⁷, (25)-CONR¹⁸R¹⁹ o (26)-SO₂NR²⁰R²¹;

30

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₈, un grupo acilo C₁₋₈ o un grupo alquilsulfonilo C₁₋₈;

n representa un número entero de 0 o 1 a 5, en donde múltiples R⁴ pueden ser iguales o diferentes entre sí cuando n es 2 o más, y cada grupo (1) a (19) entre los grupos para R⁴ puede estar sustituido con uno a tres R⁵;

35

R⁵ representa un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo alcoxi C₁₋₄, un grupo acilo C₁₋₄, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, -OH, -NR²²R²³ o un átomo de halógeno, en donde múltiples R⁵ pueden ser iguales o diferentes entre sí cuando cada grupo (1) a (19) está sustituido con los múltiples R⁵;

40

R²² y R²³ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄;

— — — — — representa un enlace sencillo o un doble enlace; y

45

↗ representa una configuración α, una configuración β o una mezcla de las mismas en una proporción arbitraria), una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E representa -O-, -S- o -NH-.

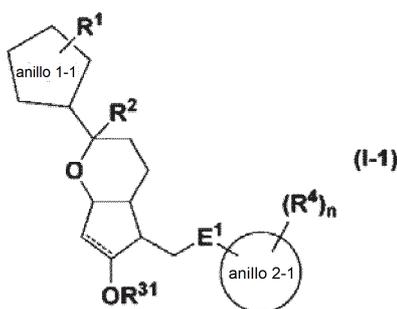
50

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el anillo 1 representa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X representa -O- o -S-.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se representa mediante la fórmula general (I-1):

55



(en la que el anillo 1-1 representa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros; E¹ representa -O-, -S- o -NH-; el anillo 2-1 representa un anillo de benceno o un anillo condensado de benceno de 8 a 15 miembros que se puede unir a E¹ a través de un anillo de benceno; y el resto de símbolos son como se ha especificado en la reivindicación 1),
 una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto, o de la sal o del N-óxido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el anillo 1-1 representa oxazol, tiazol, furano o tiofeno.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

(1) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(2) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(3) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(4) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,4-dimetilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(5) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(1*H*-indol-5-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(6) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(7) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(8) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(1-benzofuran-6-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(9) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(10) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(11) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(12) ácido 2-{{(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-(fenoximetil)octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il}-1,3-tiazol-4-carboxílico,

(13) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(14) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(1*H*-indol-5-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(15) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(16) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(1-benzofuran-6-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(17) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(18) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-ciclopropilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(19) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(3,4-dimetilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(20) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(21) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

(22) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,

- (23) 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-(fenoximetil)octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo,
- (24) 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(3-metil-4-nitrofenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo,
- 5 (25) 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*R*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropilo,
- (26) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-diciclopropilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 10 (27) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (28) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-cloro-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (29) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 15 (30) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (31) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftaleniloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 20 (32) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-dietilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (33) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(4-metil-3-(metiltio)fenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (34) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-6-hidroxi-5-[(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]anulen-2-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- 25 (35) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (36) ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclobutil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
- (37) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-diciclopropilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- 30 (38) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-5-iloxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- (39) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-etil-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- 35 (40) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftaleniloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- (41) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(4-metil-3-(metiltio)fenoxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- (42) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- 40 (43) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]-5-[(6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-benzo[7]annulen-2-iloxi)metil]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- (44) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclobutil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- 45 (45) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-cloro-4-metilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- (46) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oxi]metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol o
- (47) (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3,4-dietilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol,
- 50

una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto o de la sal o del N-óxido.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la fórmula general (I), una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto o de la sal o del N-óxido.

9. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o la fórmula general (I-1), una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto o de la sal o del N-óxido para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad relacionada con el receptor de EP2 seleccionada de enfermedades inmunitarias, enfermedades alérgicas, muerte neuronal, parto prematuro, calvicie, enfermedades oculares, artritis, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatitis aguda, cirrosis, nefritis, insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, septicemia, síndrome de activación de macrófagos, enfermedades óseas y lesión de cartilago.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 2-[(2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-6-hidroxi octahidrociclopenta[*b*]piran-2-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico, una sal o un N-óxido del compuesto,

o un solvato del compuesto o de la sal o del N-óxido.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (2*R*,4*aR*,5*S*,6*S*,7*aS*)-5-[(3-ciclopropil-4-etilfenoxi)metil]-2-[4-(hidroximetil)-1,3-tiazol-2-il]octahidrociclopenta[*b*]piran-6-ol, una sal o un N-óxido del compuesto, o un solvato del compuesto o de la sal o del N-óxido.
- 5