



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 19 614 T2 2007.12.27

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 385 526 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 19 614.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US02/14331

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 734 233.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/089813

(86) PCT-Anmeldetag: 06.05.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 14.11.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 04.02.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 18.04.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.12.2007

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

851296 08.05.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Allergan, Inc., Irvine, Calif., US

(72) Erfinder:

BURK, Robert M., Laguna Beach, CA 92651, US;

HOLOBOSKI, Mark, Laguna Niguel, CA 92677, US;

POSNER, Mari F., Laguna Niguel, CA 92677, US

(74) Vertreter:  
HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: 3, 7 THIAPROSTANSÄUREDERIVATE ALS MITTEL ZUR VERMINDERUNG DES AUGENINNENDRUCKES

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****Gebiet der Erfindung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft 3,7-Thiaprostanäurederivate als potente Augendruck-senkende Mittel, die besonders geeignet sind zur Behandlung von Glaukom.

**Hintergrund der Erfindung****Beschreibung des verwandten Gebiets**

**[0002]** Augendruck-senkende Mittel sind nützlich zur Behandlung einer Anzahl verschiedener Augenhochdruckzustände, wie postoperativer und Postlasertrabekulektomie-Augenhochdruckepisoden, Glaukom und als präoperative Hilfsmittel.

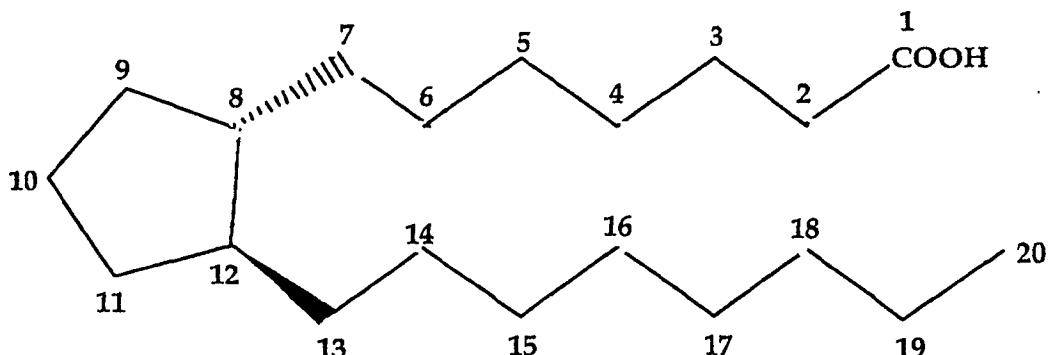
**[0003]** Glaukom ist eine Erkrankung des Auges, die durch erhöhten intraokularen Druck gekennzeichnet ist. Auf Basis ihrer Etiologie wurde Glaukom als primäres oder sekundäres eingeordnet. Zum Beispiel kann primäres Glaukom in Erwachsenen (kongenitales Glaukom) entweder Weitwinkel- oder akutes oder chronisches Engwinkelglaukom sein. Sekundäres Glaukom resultiert aus präexistenten okularen Erkrankungen, wie Uveitis, intraokularer Tumor oder einen vergrößerten Katarakt.

**[0004]** Die zugrunde liegenden Ursachen von primärem Glaukom sind noch nicht bekannt. Der erhöhte intraokulare Druck kommt von der Obstruktion wässrigen Flüssigkeitabflusses. Bei chronischem Weitwinkelglaukom erscheinen die vordere Kammer und ihre anatomischen Strukturen normal, aber die Drainage der wässrigen Flüssigkeit ist behindert. Bei akutem oder chronischem Engwinkelglaukom ist die vordere Kammer flach, der Filtrationswinkel verengt und die Iris kann das trabekuläre Netzwerk am Eingang des Schlemmkanals blockieren. Dilatation der Pupille kann die Wurzel der Iris vorwärts gegen den Winkel drücken und kann zu Pupillenblockade führen, um somit eine akute Attacke herbeizuführen. Augen mit verengten vorderen Kammerwinkeln besitzen eine Veranlagung zu akuten Engwinkelglaukomattacken mit verschiedenem Schweregrad.

**[0005]** Sekundäres Glaukom wird durch jede Wechselwirkung mit dem Fluss wässriger Flüssigkeit aus der hinteren Kammer in die vordere Kammer und anschließend in den Schlemmkanal verursacht. Entzündliche Erkrankung des vorderen Segments können das Abfließen von wässriger Flüssigkeit verhindern durch Verursachen einer vollständigen hinteren Synechie in der Napfkucheniris und kann dem Drainagekanal mit Exsudaten verstopfen. Andere übliche Ursachen sind intraokulärer Tumor, vergrößere Katarakte, zentraler Netzhautvenenverschluss, Augentrauma, operative Verfahren und intraokuläre Blutung.

**[0006]** Wenn man alle Typen zusammen betrachtet, tritt Glaukom in etwa 2% aller Personen mit einem Alter von über 40 auf und kann jahrelang asymptotisch sein, bevor es zu einem schnellen Sehverlust fortschreitet. In Fällen, bei denen eine Operation nicht indiziert ist, waren topische b-Adrenorezeptorantagonisten traditionell die Arzneimittel der Wahl zur Behandlung von Glaukom.

**[0007]** Es wurde berichtet, dass bestimmte Eicosanoide und ihre Derivate eine Augendruck-senkende Aktivität besitzen, und sie wurden zur Verwendung bei der Glaukombehandlung empfohlen. Eicosanoide und Derivate schließen eine Vielzahl biologisch wichtiger Verbindungen ein, wie Prostaglandine und ihre Derivate. Prostaglandine können als Derivate von Prostansäure beschrieben werden, die die folgende Strukturformel aufweisen:



**[0008]** Verschiedene Arten von Prostaglandinen sind bekannt, abhängig von der Struktur und den Substitu-

enten, die der alicyclische Ring des Prostansäureskeletts trägt. Eine weitere Klassifizierung basiert auf der Anzahl ungesättigter Bindungen in der Seitenkette, die durch tief gestellte Zahlen nach dem generischen Typ des Prostaglandins angegeben werden [z.B. Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)] und auf der Konfiguration des Substituenten am alicyclischen Ring, was durch  $\alpha$  oder  $\beta$  angegeben wird [z.B. Prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub>  (PGF<sub>2 $\beta$</sub> )].

**[0009]** Prostaglandine wurden früher als potente Augendrucksenker angesehen; die in der letzten Dekade angesammelten Beweise zeigen jedoch, dass manche Prostaglandine hochwirksame Augendruck-senkende Mittel sind, und gut geeignet sind zur medizinischen Langzeitbehandlung von Glaukom (siehe z.B. Bito, L.Z., Biological Protection with Prostaglandins, Cohen M.M., Hrsg., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, S. 231-252; und Bito, L.Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas, Drance, S.M. und Neufeld, A.H., Hrsg., New York, Grune & Stratton, 1984, S. 477-505). Solche Prostaglandine schließen PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , PGE<sub>2</sub> und bestimmte fettlösliche Ester, wie C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alkylester, z.B. 1-Isopropylester, solcher Verbindungen ein.

**[0010]** Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht bekannt ist, deuten experimentelle Resultate darauf hin, dass die Prostaglandininduzierte Reduktion des intraokulären Drucks aus erhöhtem uveoskleralem Abfluss resultiert [Nulsson et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (Suppl.), 284 (1987)].

**[0011]** Es wurde gezeigt, dass der Isopropylester von PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  eine signifikant größere Druck-senkende Potenz besitzt als die Mutterverbindung, möglicherweise als Resultat der effektiveren Penetration durch die Cornea. 1987 wurde diese Verbindung beschrieben als "das meist potente Augendrucksenkende Mittel, über das hier berichtet wurde" [siehe z.B. Bito, L.Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987), und Siebold et al., Prodrug 5, 3 (1989)].

**[0012]** Während Prostaglandine keine signifikanten intraokularen Nebenwirkungen zu zeigen scheinen, wurden okulare oberflächliche (konjunktivale) Hyperämie und Fremdkörperempfindung ständig mit der topischen okularen Verwendung solcher Verbindungen, insbesondere PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  und seinen Prodrugs, z.B. seinem 1-Isopropylester, beim Menschen in Verbindung gebracht. Die klinischen Potentiale von Prostaglandinen bei der Behandlung von Zuständen, die mit erhöhtem Augendruck zusammenhängen, z.B. Glaukom, werden durch diese Nebenwirkungen stark eingeschränkt.

**[0013]** In einer Serie von gleichzeitig anhängigen US-Patentanmeldungen, die an Allergan, Inc. übertragen wurden, werden Prostaglandinester mit erhöhter Augendruck-senkender Wirksamkeit, die mit keinen oder wesentlich reduzierten Nebenwirkungen einhergehen, offenbart. Die ebenfalls anhängige USSN 596,430 (eingereicht am 10. Oktober 1990, jetzt US-PS 5,446,041), betrifft bestimmte 11-Acylprostaglandine, wie 11-Pivaloyl-, 11-Acetyl-, 11-Isobutyryl-, 11-Valeryl- und 11-Isovaleryl-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> . Intraokulären Druckvermindernde 15-Acylprostaglandine sind offenbart in der ebenfalls anhängigen Anmeldung USSN 175,476 (eingereicht am 29. Dezember 1993). Ähnlich ist bekannt, dass 11,15- 9,15 und 9,11-Diester von Prostaglandinen, z.B. 11,15-Dipivaloyl-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  Augendruck-senkende Wirksamkeit besitzen. Siehe die ebenfalls anhängigen Patentanmeldungen USSN Nrn. 385,645 (eingereicht am 07. Juli 1989, jetzt US-PS 4,994,274), 584,370 (eingereicht am 18. September 1990, jetzt US-PS 5,028,624) und 585,284 (eingereicht am 18. September 1990, jetzt US-PS 5,034,413).

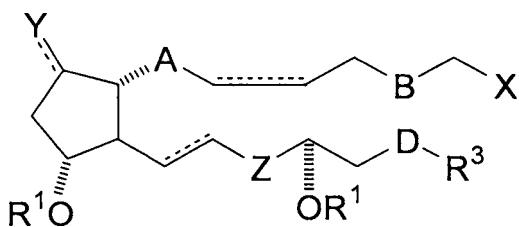
**[0014]** Bestimmte 3,7-Dithiaprostansäurederivate sind in den folgenden Patenten offenbart. US-Patent 6,043,275 von Maruyama et al.; US-PS 5,892,099 von Maruyama et al.; EP 0 855 389; EP 0 985 663; japanische Patentveröffentlichung 2000-1472 und japanische Patentveröffentlichung 10-265454.

**[0015]** EP-A-0 737 676, JP-A-09 286775 und JP-A-10 259179 offenbaren 3-Thiaprostansäurederivate, worin lediglich B = S, zum Vermindern des intraokulären Drucks und zur Behandlung von Glaukom.

**[0016]** Das nachveröffentlichte Dokument WO-A-03/047513 zeigt die Verwendung selektiver Agonisten vom EP<sub>4</sub>-Untertyp von Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Rezeptoren, einschließlich 3,7-Thiaprostansäurederivaten zur Behandlung von Glaukom und/oder Augenüberdruck.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0017]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel:

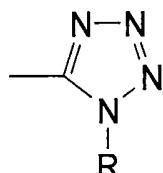


worin schraffierte Linien die  $\alpha$ -Konfiguration darstellen, ein Dreieck die  $\beta$ -Konfiguration darstellt und eine punktierte Linie die Gegenwart oder Abwesenheit einer Doppelbindung darstellt;

A und B beide S sind;

D eine kovalente Bindung oder  $\text{CH}_2$ , O, S oder NH darstellt;

X  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ,  $\text{CONRSO}_2\text{R}$ ,  $\text{SONR}_2$  oder



bedeutet;

Y O, OH,  $\text{OCOR}_2$ , Halogen oder Cyano bedeutet;

Z  $\text{CH}_2$  oder eine kovalente Bindung bedeutet;

R H oder  $\text{R}^2$  bedeutet;

$\text{R}^1$  H,  $\text{R}^2$ , Phenyl oder  $\text{COR}^2$  bedeutet;

$\text{R}^2$   $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Niederalkyl bedeutet und  $\text{R}^3$   $\text{C}_1\text{-C}_5$ -n-Alkyl,  $\text{C}_3\text{-C}_7$ -Cycloalkyl, Phenyl, Furanyl oder Thienyl bedeutet, worin jedes gegebenenfalls substituiert ist, worin die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkyl, Halogen,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$  und OR, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Glaukom oder Augenüberdruck.

**[0018]** In einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung eine ophthalmische Lösung gemäß Ansprüchen 13 und 14.

**[0019]** In noch einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein pharmazeutisches Produkt, umfassend

einen Behälter, der angepasst ist zum Dispensieren seines Inhalts in dosierter Form; und darin eine ophthalmische Lösung, wie oben definiert.

**[0020]** Schließlich sind manche der durch obige Formel dargestellten Verbindungen, die nachstehend offenbart werden und im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden, neu und nicht offensichtlich.

#### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

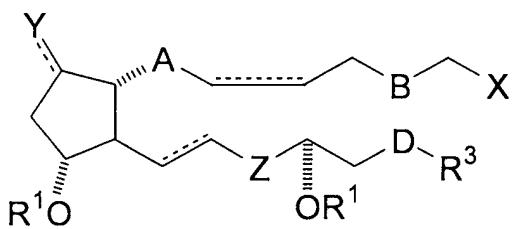
**[0021]** [Fig. 1](#) ist ein Schema der chemischen Synthese eines bestimmten Zwischenprodukts, das in der chemischen Synthese bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen nützlich ist.

**[0022]** [Fig. 2](#) ist ein Schema der chemischen Synthese bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen, wie in Beispielen 5 bis 7 offenbart.

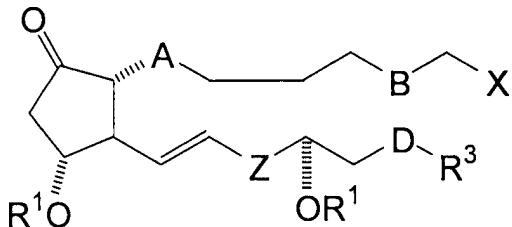
**[0023]** [Fig. 3](#) ist ein Schema der chemischen Synthese bestimmter erfindungsgemäßer Verbindungen, wie in Beispielen 9 und 10 offenbart.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

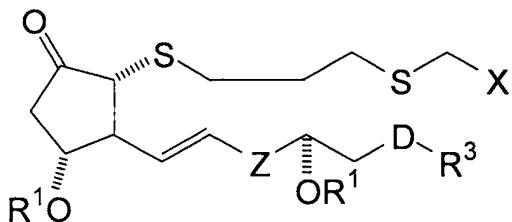
**[0024]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 3,7-Thiaprostanäurederivaten als Augenüberdruckmittel. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen werden durch folgende Strukturformel I umfasst:



**[0025]** Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen schließt Verbindungen ein, die folgende Strukturformel II aufweisen:



**[0026]** Eine weitere bevorzugte Gruppe schließt Verbindungen mit der Formel III ein:



**[0027]** In obigen Formeln sind die Substituenten und Symbole wie oben definiert.

**[0028]** In obigen Formeln:

A und B sind beide S.

Vorzugsweise stellt D eine kovalente Bindung dar oder ist  $\text{CH}_2$

Vorzugsweise ist R H.

Vorzugsweise ist  $\text{R}^1$  H.

Vorzugsweise ist  $\text{R}^3$  Phenyl.

Vorzugsweise, wenn D eine kovalente Bindung darstellt, ist  $\text{R}^3$  n-Butyl oder 1-Propylcyclobutyl.

Vorzugsweise ist Y = O.

Vorzugsweise ist X  $\text{CO}_2\text{R}$  und bevorzugter ist R ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus H, Methyl und i-Propyl.

**[0029]** Die obigen erfindungsgemäßen Verbindungen können durch im Stand der Technik bekannte Verfahren oder gemäß nachstehenden Arbeitsbeispielen hergestellt werden. Die nachstehenden Verbindungen sind besonders bevorzugte Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen.

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester,

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäure,

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäureisopropylester,

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäuremethylester,

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäure, und

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester.

**[0030]** Pharmazeutische Zusammensetzungen können hergestellt werden durch Kombinieren einer therapeutisch wirksamen Menge mindestens einer Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes davon als Wirkstoff, mit üblichen ophthalmisch annehmbaren

pharmazeutischen Exzipienten, und durch Herstellung von Einheitsdosierungsformen, die zur topischen Okularen Verwendung geeignet sind. Die therapeutisch wirksame Menge ist typischerweise zwischen 0,0001 und 5% (G/V), vorzugsweise 0,001 bis 1,0% (G/V) in flüssigen Formulierungen.

**[0031]** Zur ophthalmischen Anwendung werden vorzugsweise Lösungen hergestellt unter Verwendung physiologischer Kochsalzlösung als Hauptträger. Der pH solcher ophthalmischer Lösungen sollte vorzugsweise zwischen 6,5 und 7,2 mit einem geeigneten Puffersystem gehalten werden. Die Formulierungen können auch übliche pharmazeutisch annehmbare Konservierungsmittel, Stabilisatoren und Tenside enthalten.

**[0032]** Bevorzugte Konservierungsmittel, die in den pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, schließen Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Thimerosal, Phenylquecksilberacetat und Phenylquecksilbernitrat ein. Ein bevorzugtes Tensid ist z.B. Tween 80. Ähnlich können verschiedene bevorzugte Träger in den erfindungsgemäßen ophthalmischen Zubereitungen verwendet werden. Diese Träger schließen Polyvinylalkohol, Povidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Poloxamere, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und gereinigtes Wasser ein.

**[0033]** Tonizitätsanpasser können wie benötigt oder vorteilhaft zugegeben werden. Sie schließen Salze, insbesondere Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Mannitol und Glycerin oder jeden anderen geeigneten ophthalmisch geeigneten Tonizitätsanpasser ein.

**[0034]** Verschiedene Puffer und Mittel zum Einstellen des pHs können verwendet werden, solange die resultierende Zubereitung ophthalmisch annehmbar ist. Somit schließen Puffer Acetatpuffer, Citratpuffer, Phosphatpuffer und Boratpuffer ein. Säuren oder Basen können verwendet werden, um den pH dieser Formulierungen wie benötigt anzupassen.

**[0035]** Auf eine übliche Weise schließt ein ophthalmisch annehmbares Antioxidans zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung Natriummetabisulfit, Natriumthiosulfat, Acetylcystein, butyliertes Hydroxyanisol und butyliertes Hydroxytoluol ein.

**[0036]** Andere Exzipientenkomponenten, die durch die ophthalmischen Zubereitungen eingeschlossen werden können, sind Chelatbildner. Der bevorzugte Chelatbildner ist Dinatriumedentat, obwohl andere Chelatbildner auch anstelle davon oder zusammen damit verwendet werden.

**[0037]** Die Inhaltsstoffe werden üblicherweise in folgenden Mengen verwendet:

Inhaltsstoff	Menge (% G/V)
Wirkstoff	0,001-5
Konservierungsmittel	0-0,10
Träger	0-40
Tonizitätseinsteller	1-10
Puffer	0,01-10
pH-Einsteller	q.s. pH 4,5-7,5
Antioxidans	wie benötigt
Tensid	wie benötigt
gereinigtes Wasser	wie benötigt für 100

**[0038]** Die tatsächliche Dosis der Wirkverbindungen der vorliegenden Erfindung hängt von der spezifischen Verbindung und dem zu behandelnden Zustand ab; die Auswahl der geeigneten Dosis ist innerhalb der Kenntnis des Fachmanns.

**[0039]** Die ophthalmischen Formulierungen der vorliegenden Erfindung werden geeignet in Formen verpackt, die zur dosierten Verabreichung geeignet sind, wie in Behältern, die mit einem Tropfer versehen sind, um die Anwendung auf das Auge zu erleichtern. Behälter, die zur tropfenweisen Anwendung geeignet sind, werden üblicherweise aus einem geeigneten inerten, nicht-toxischen Kunststoffmaterial hergestellt und enthalten im Allgemeinen zwischen ca. 0,5 und ca. 15 ml Lösung.

**[0040]** Die Erfindung wird ferner durch folgende Beispiele veranschaulicht, die in den Reaktionsschemata der [Fig. 1](#) bis [Fig. 3](#) zusammengefasst sind, worin die Verbindungen die durch gleiche Bezeichnung in sowohl den Beispielen als auch den Figuren identifiziert sind.

## Herstellungsbeispiel 1

## (R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)cyclopent-2-enon (2)

**[0041]** Tetrapropylammoniumperruthenat (9,4 mg, 0,027 mmol) wurde zu einer Mischung aus (1S, 4R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)cyclopent-2-enol, hergestellt gemäß Tetrahedron Letters, Band 37, Nr. 18, 1996, S. 3083-6, (118,6 mg, 0,54 mmol), 4-Methylmorpholin-N-oxid (94,9 mg, 0,81 mmol) und zerkleinertes 4 Å-Sieb (270 mg) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gegeben. Die Mischung wurde 30 min gerührt und wurde durch einen Kieselgelstöpsel mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gegeben. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt zum Erhalt von 100 mg (86%) obiger Titelverbindung.

## Herstellungsbeispiel 2

## (R)-4-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-6-oxabicyclo[3.1.0]-hexan-2-on (3)

**[0042]** Wasserstoffperoxid (4,5 ml, 46,3 mmol, 30 Gew.-%) und 1 N NaOH (46  $\mu\text{l}$ , 0,046 mmol) wurde zu einer Lösung von Enon 2 (2,5 g, 11,5 mmol) in MeOH (30 ml) bei 0°C gegeben. Nach 1,5 h Rühren bei 0°C wurde die Mischung im Vakuum eingeengt, mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$  gewaschen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Verbindungen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeengt zum Erhalt der obigen Titelverbindung.

## Herstellungsbeispiel 3

## {(3-[(R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-oxocyclopent-1-enylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester (5)

**[0043]** Das oben hergestellte Epoxid 3 wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) verdünnt, (3-Mercaptopropylsulfanyl)essigsäuremethylester 4 (1,93 g, 10,7 mmol), hergestellt gemäß Chem. Pharm. Bull. 28 (2), 1980, 558-566, wurde zugegeben, und die Lösung wurde auf 0°C gekühlt. Basisches Aluminiumoxid (11,9 g) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden Rühren wurde die Mischung durch Celite filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel, 6:1 Hex/EtOAc) gereinigt zum Erhalt von 3,6 g (80%) der obigen Titelverbindung.

## Herstellungsbeispiel 4

## (3{(1R, 2S, 3R)-3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-[(S)-(E)-3-(tert-butyldimethylsiloxy)oct-1-enyl]-5-oxocyclopentyl-sulfanyl}propylsulfanyl)essigsäuremethylester (7)

**[0044]** tert-Butyllithium (1,47 ml einer 1,7 M Lösung in Pentan, 2,5 mmol) wurde zu einer Lösung von tert-Butyl[(S)-1-((E)-2-iodvinyl)hexyloxy]dimethylsilan 6 (462,5 mg, 1,25 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (6,0 ml) bei -78°C getropft. Nach 30 min Rühren wurde Lithium-2-thienylcyanocuprat (6,0 ml einer 0,25 M Lösung in THF, 1,5 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde weitere 30 min bei -78°C gerührt. Eine Lösung aus Enon 5 (430 mg, 1,1 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 ml) wurde zugegeben und das Rühren wurde für weitere 1 h fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann schnell in gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , gekühlt auf 0°C gegossen. Die Mischung wurde mit EtOAc extrahiert und der organische Anteil wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde schnell durch Flashsäulenchromatographie (Kieselgel, 100% Hexan, gefolgt durch 8:1 Hex/EtOAc) gereinigt zum Erhalt von 270 mg (39%) der obigen Titelverbindung.

## Beispiel 5

## {3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentyl-sulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester (8)

**[0045]** Fluorwasserstoff-Pyridin (200  $\mu\text{l}$ ) wurde zu einer Lösung aus Bis-TBDMS-ether 7 (70 mg, 0,11 mmol) in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,0 ml) bei 0°C gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 1 h gerührt und wieder auf 0°C gekühlt. Die Reaktion wurde mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$  quenched, bis die Gasentstehung nachließ. Die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und im Vakuum eingeengt. Reinigung des Rück-

stands durch Flashesäulenchromatographie (Kieselgel, 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gefolgt durch 30:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH) ergab 40 mg (90%) obiger Titelverbindung.

#### Beispiel 6

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentyl-sulfanyl]propylsulfanyl}essigsäure (9)

**[0046]** Methylester 8 (50 mg, 0,124 mmol) wurde in CH<sub>3</sub>CN (10 µl) gelöst und pH 7,2 Phosphatpuffer (3,0 ml) wurde zugegeben.

**[0047]** Die Mischung wurde mit PLE (400 µl, 1,34 µmol/µl) behandelt und 16 h bei 23°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingeengt. Reinigung des Rückstands durch Flashesäulenchromatographie (Kieselgel, 100% EtOAc) ergab 5,3 mg (11%) obiger Titelverbindung.

#### Beispiel 7

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentyl-sulfanyl]propylsulfanyl}essigsäureisopropylester (10)

**[0048]** Isopropyl-p-tolyltriazen (200 µl) wurde zu einer Lösung aus Carbonsäure 9 (10,5 mg, 0,026 mmol) in Aceton (5,0 ml) bei 23°C getropft. Nach 1 h Rühren wurde die Reaktion mit 1 N HCl quenched und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und im Vakuum eingeengt. Reinigung des Rückstands durch Flashesäulenchromatographie (Kieselgel, 4:1 Hex/EtOAc) ergaben 4,3 mg (38%) obiger Titelverbindung.

#### Herstellungsbeispiel 8

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-[(E)-4-(tert-butyldimethylsilanoxy)4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]propyl-sulfanyl)essigsäuremethylester (12)

**[0049]** Gemäß dem oben in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren wurden 150 mg (29%) obiger Titelverbindung hergestellt durch Verwenden von Enon 5 (303 mg, 0,775 mmol) und tert-Butyl[(E)-4-iod-1-(1-propylcyclobutyl)but-3-enoxy]dimethylsilan 11 (328 mg, 0,777 mmol).

#### Beispiel 9

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäuremethylester (13)

**[0050]** Gemäß dem oben in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren wurden 7,9 mg (40%) obiger Titelverbindung aus Enon 12 hergestellt (30 mg, 0,045 mmol).

#### Beispiel 10

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäure (14)

**[0051]** Gemäß dem oben in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wurden 4,1 mg (42%) obiger Titelverbindung aus Ester 13 (10 mg, 0,023 mmol) hergestellt.

## Herstellungsbeispiel 11

(3-{(1R, 2S,

3R)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-[(E)-3-(tert-butyldimethylsilanoxy)-4-phenylbut-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl}propylsulfanyl)essigsäuremethylester (H)

(3-[(1R, 2S,

3R)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-[(E)-3-(tert-butyldimethylsilanoxy)-4-phenylbut-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl}propylsulfanyl)essigsäuremethylester (L)

**[0052]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Substituieren von tert-Butyl-((E)-3-iod-1-phenyl-methylallyloxy)dimethylsilan durch tert-Butyl[(5)-1-((E)-2-iodvinyl)hexyloxy]dimethylsilan in dem Verfahren des Beispiels 4. FCC ergibt eine höhere Rf-Verbindung und eine niedrigere Rf-Verbindung, bezeichnet als H bzw. L.

## Beispiel 12(H)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester (H)

**[0053]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens von Beispiel 5 mit der benannten Verbindung des Beispiels 11(H) statt der benannten Verbindung des Beispiels 4.

## Beispiel 12 (L)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester (L)

**[0054]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens des Beispiel 5 mit der benannten Verbindung des Beispiels 11(H) statt der benannten Verbindung des Beispiels 4.

## Referenzbeispiel 13 (H)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäure (H)

**[0055]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens von Beispiel 6 mit der benannten Verbindung von Beispiel 12(H) anstatt der benannten Verbindung des Beispiels 5.

## Referenzbeispiel 13 (L)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäure (L)

**[0056]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens von Beispiel 6 mit der benannten Verbindung des Beispiels 12(H) statt der benannten Verbindung des Beispiels 5.

## Herstellungsbeispiel 14

(3-{(1R, 2S,

3R)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-((E)-3-(tert-butyldimethylsilanoxy)-4-phenylpent-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl}propylsulfanyl)essigsäuremethylester (H)

(3-{(1R, 2S,

3R)-3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-2-((E)-3-(tert-butyldimethylsilanoxy)-4-phenylpent-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl}propylsulfanyl)essigsäuremethylester (L)

**[0057]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Substituieren von tert-Butyl-((E)-3-iod-1-phenylethylallyloxy)dimethylsilan durch tert-Butyl[(S)-1-((E)-2-iodvinyl)hexyloxy]dimethylsilan im Verfahren von Beispiel 4. FSC ergibt eine höhere Rf-Verbindung und eine niedrigere Rf-Verbindung, bezeichnet als H bzw. L.

## Referenzbeispiel 15(H)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylpent-1-enyl)5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester (H)

**[0058]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens von Beispiel 5 mit der benannten Verbindung von Beispiel 14(H) statt der benannten Verbindung von Beispiel 4.

## Referenzbeispiel 15(L)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylpent-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester (L)

**[0059]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens von Beispiel 5 mit der benannten Verbindung des Beispiels 14(H) statt der benannten Verbindung des Beispiels 4.

## Referenzbeispiel 16(H)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylpent-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäure (H)

**[0060]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens von Beispiel 6 mit der benannten Verbindung des Referenzbeispiels 15(H) statt der benannten Verbindung von Beispiel 5.

## Referenzbeispiel 16 (L)

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-hydroxy-2-((E)-3-hydroxy-4-phenylpent-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäure (L)

**[0061]** Die benannte Verbindung wird hergestellt durch Wiederholen des Verfahrens von Beispiel 6 mit der benannten Verbindung des Referenzbeispiels 15 statt der benannten Verbindung von Beispiel 5.

**[0062]** Die Wirkungen der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den intraokularen Druck werden in der folgenden Tabelle bereitgestellt. Die Verbindungen wurden bei den Konzentrationen in einem Träger, umfassend 0,1% Polysorbat 80 und 10 mM TRIS-Base zubereitet. Hunde wurden durch Verabreichen von 25 µl auf die Augenoberfläche behandelt, das kontralaterale Auge erhielt Träger als Kontrolle. Intraokularer Druck wurde durch Applanationspneumotonometrie gemessen. Der intraokulare Druck bei den Hunden wurde direkt vor Arzneimittelverabreichung und 6 Stunden danach gemessen.

**[0063]** Verfahren 9 und 10 wurden untersucht und zeigten eine ausgeprägte Augendruck-senkende Wirkung in Hunden bzw. den glaukomatösen Cynomolgiraffen. Verbindung 9 in einer Dosis von 0,1% G/V verminderte den inneren Augendruck (IOP) um 50% und in einer Dosis von 0,01% G/V verminderte sie den IOP um 45%.

**[0064]** Die Verbindungen der Beispiele 5, 6, 7, 12H, 12L, 13H\*, 13L\*, 15H\*, 15L\* und 16L\* sind auch nützlich zum Erniedrigen von erhöhtem intraokularem Druck bei Säugern, z.B. Menschen (\* zur Referenz).

**[0065]** Die Verbindungen werden einer wie nachstehend beschriebenen in vitro-Untersuchung unterworfen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle aufgeführt.

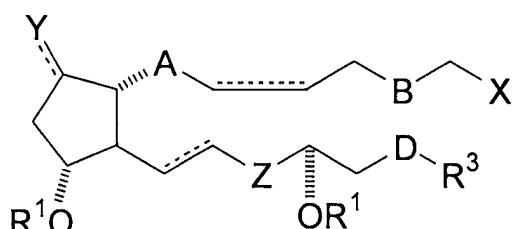
Beispiel #	Struktur	hEP <sub>2</sub>	hEP <sub>3D</sub>	hEP <sub>4</sub>
12H		NA	>10 <sup>4</sup>	100
12L		>10 <sup>4</sup>	>10 <sup>4</sup>	25
13H *		NA	NA	300
13L *		2200	6500	13
15H *		NA	>10 <sup>4</sup>	200
15L *		NA		800
16L *		>10 <sup>4</sup>	300	96

\* Referenz

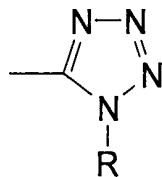
**[0066]** Die obige Beschreibung beschreibt detailliert spezifische Verfahren und Zusammensetzungen, die zum Umsetzen der Erfindung in die Praxis angewendet werden können und stellt das als Bestes angewendete Verfahren dar.

#### Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung, dargestellt durch die allgemeine Formel:



worin schraffierte Linien die  $\alpha$ -Konfiguration darstellen, ein Dreieck die  $\beta$ -Konfiguration darstellt und eine punktierte Linie die Gegenwart oder Abwesenheit einer Doppelbindung darstellt;  
A und B beide S sind;  
D eine kovalente Bindung oder  $\text{CH}_2$ , O, S oder NH darstellt;  
X  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ,  $\text{CONRSO}_2\text{R}$ ,  $\text{SONR}_2$  oder



bedeutet;

Y O, OH, OCOR<sub>2</sub>, Halogen oder Cyano bedeutet;

Z  $\text{CH}_2$  oder eine kovalente Bindung bedeutet;

R H oder R, bedeutet;

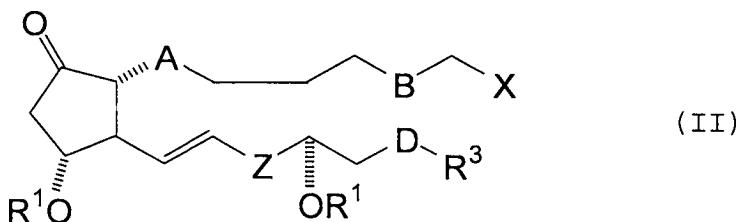
$R^1$  H,  $R^2$ , Phenyl oder  $COR^2$  bedeutet;

$R^2 C_1-C_5$ -Niederalkyl bedeutet und  $R^3 C_1-C_5$ -n-Alkyl,

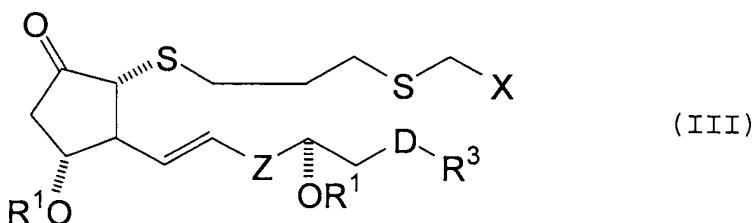
C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Furanyl oder Thienyl bedeutet,

worin jedes gegebenenfalls substituiert ist, worin die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R und OR, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Glaukom oder Augenüberdruck.

## 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung durch die allgemeine Formel (II) dargestellt ist:



### 3. Verwendung gemäß Anspruch 2, worin die Verbindung durch die allgemeine Formel (III) dargestellt ist:



4. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin D eine kovalente Bindung darstellt oder  $\text{CH}_2$  bedeutet.

## 5. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin X CO<sub>2</sub>R bedeutet.

6. Verwendung gemäß Anspruch 5, worin R ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus H, Methyl und i-Propyl.

## 7. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin R H ist.

### 8. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin $R^1 H$ ist.

9. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin D eine kovalente Bindung darstellt.

#### 10. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin R<sup>3</sup> Phenyl ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 1, worin die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: {3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester, {3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäure-

re,

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäureisopropylester und

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäuremethylester.

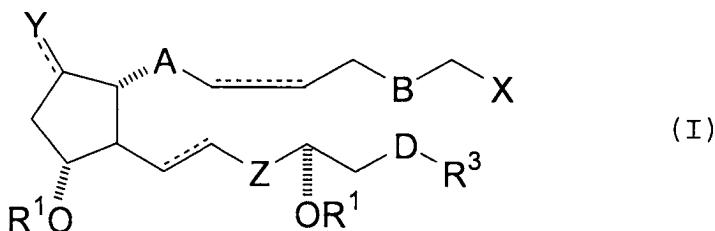
12. Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus:

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäuremethylester und

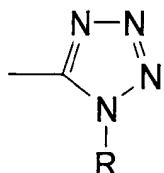
(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäure,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Glaukom oder Augenüberdruck.

13. Ophthalmische Lösung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung dargestellt durch die allgemeine Formel (I):

worin schraffierte Linien die  $\alpha$ -Konfiguration darstellen, ein Dreieck die  $\beta$ -Konfiguration darstellt und eine punktierte Linie die Gegenwart oder Abwesenheit einer Doppelbindung darstellt;

A und B beide S sind;

D eine kovalente Bindung oder  $\text{CH}_2$ , O, S oder NH darstellt;X  $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ,  $\text{CONRSO}_2\text{R}$ ,  $\text{SONR}_2$  oder

bedeutet;

Y O, OH,  $\text{OCOR}_2$ , Halogen oder Cyano bedeutet; Z  $\text{CH}_2$  oder eine kovalente Bindung bedeutet;R H oder  $\text{R}^2$  bedeutet; $\text{R}^1$  H,  $\text{R}^2$ , Phenyl oder  $\text{COR}^2$  bedeutet; $\text{R}^2$   $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Niederalkyl bedeutet und  $\text{R}^3$  Furanyl oder Thienyl bedeutet, worin jedes gegebenenfalls substituiert ist, worin die Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  $\text{C}_1\text{-C}_5$ -Alkyl, Halogen,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NR}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$  und OR, in Beimischung mit einem nichttoxischen, ophthalmisch annehmbaren flüssigen Träger, verpackt in einem zur dosierten Anwendung geeigneten Behälter.

14. Ophthalmische Lösung umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung ausgewählt aus:

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäuremethylester und

(3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl)essigsäure,

in Beimischung mit einem nichttoxischen, ophthalmisch annehmbaren flüssigen Träger, verpackt in einem zur dosierten Anwendung geeigneten Behälter.

15. Pharmazeutisches Produkt, umfassend einen Behälter angepaßt zum Dispensieren des Inhalts des Behälters in dosierter Form und eine ophthalmische Lösung gemäß Anspruch 13 oder 14 in dem Behälter.

16. Neue Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: {

3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-((S)-(E)-3-hydroxyoct-1-enyl)-5-oxocyclopentylsulfanyl]propylsulfanyl}essigsäureisopropylester,

{3-[(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[(E)-4-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl]pro-

pylsulfanyl)essigsäuremethylester und  
(3-{(1R, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-[*(E*)-3-hydroxy-4-(1-propylcyclobutyl)but-1-enyl]-5-oxocyclopentylsulfanyl}pro-  
pylsulfanyl)essigsäure.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

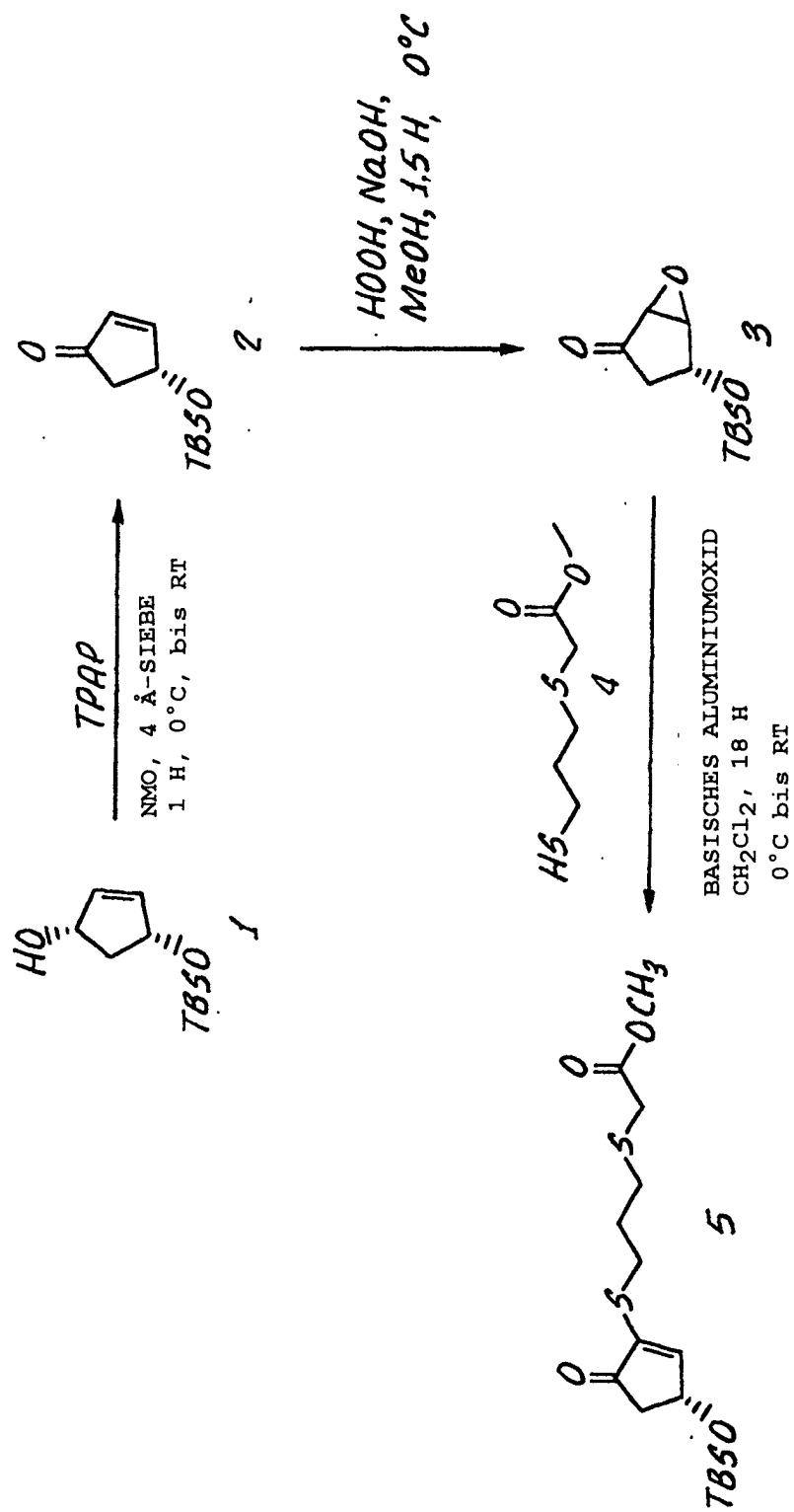
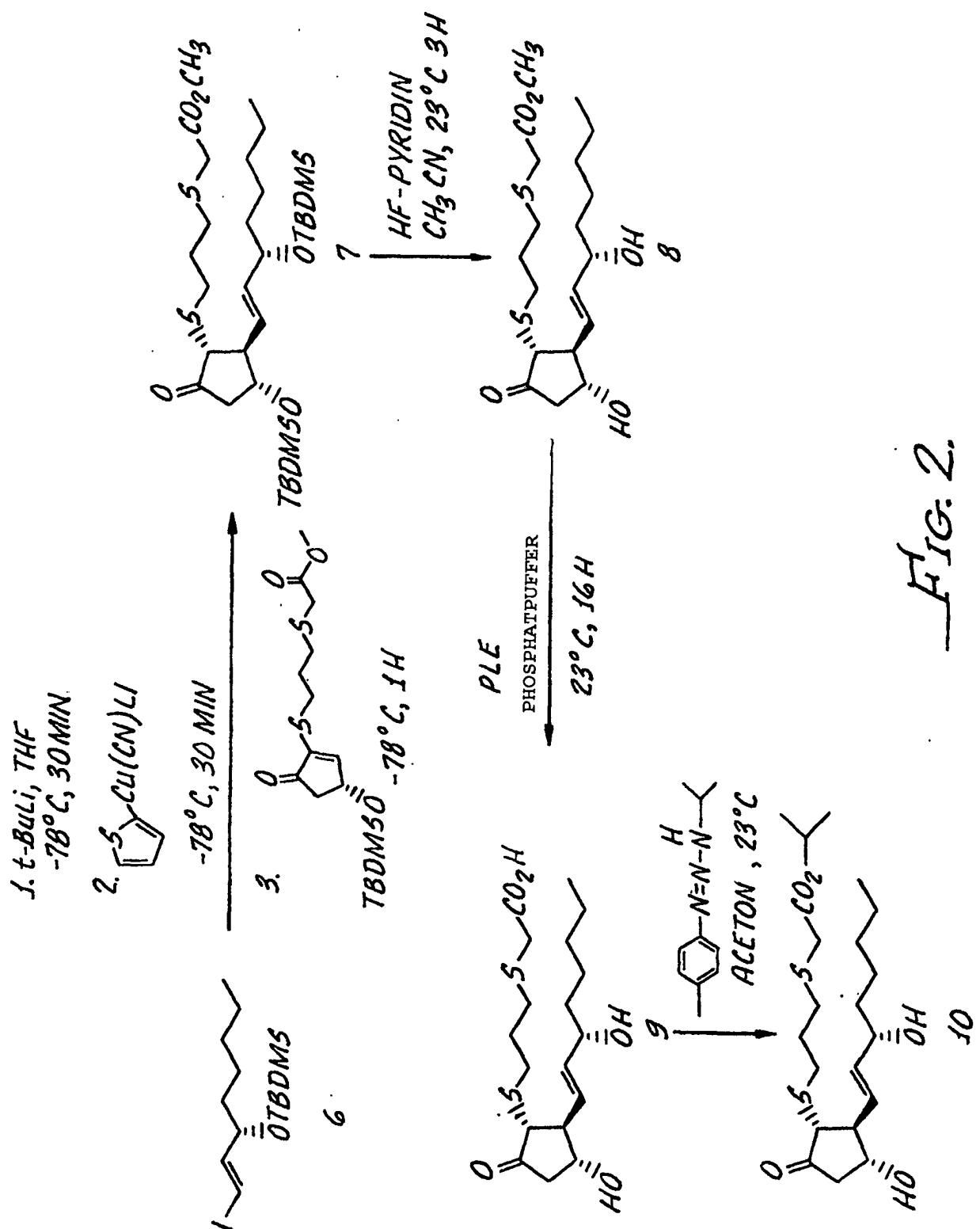


Fig. 1.



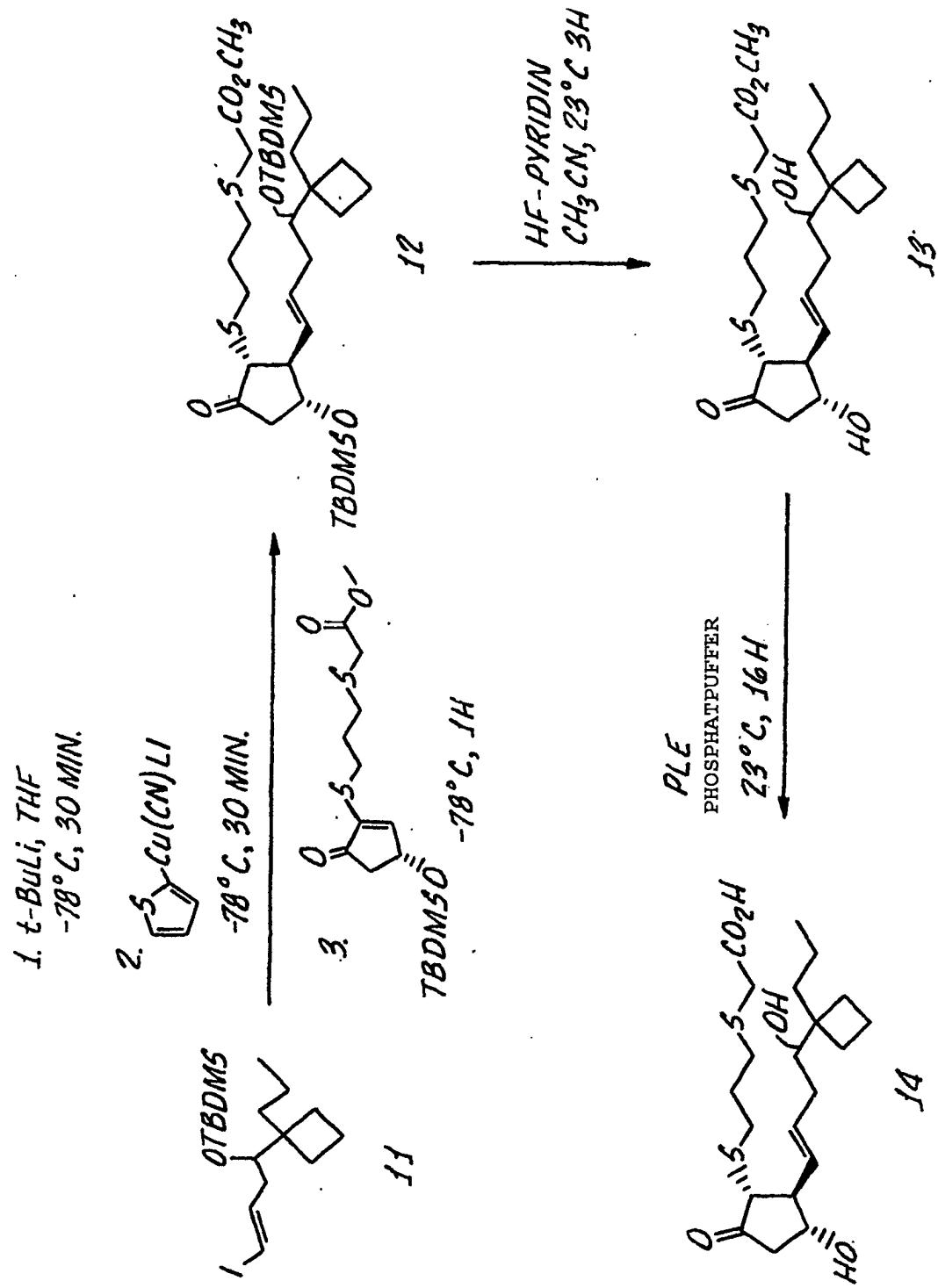


FIG. 3.