



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 347 808**

(51) Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

C07D 333/62 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05852061 .0**

(96) Fecha de presentación : **21.11.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1814848**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

(54) Título: **Ciclopantanonas 2,3,4-sustituidas como agentes terapéuticos.**

(30) Prioridad: **23.11.2004 US 997039**

(73) Titular/es: **ALLERGAN, Inc.
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2010

(72) Inventor/es: **Donde, Yariv;
Holobiski, Mark;
Posner, Mari, F.;
Burk, Robert, M. y
Garst, Michael, E.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2010

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Ciclopentanonas 2,3,4-sustituidas como agentes terapéuticos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a agentes terapéuticamente activos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que son agonistas del receptor de prostaglandina o prostamida.

10 Antecedentes de la invención

Descripción de la técnica relacionada

Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de un gran número de afecciones hipotensoras oculares, tales como episodios hipertensores oculares post-quirúrgicos y post-trabeculectomía con láser, glaucoma, y como adyuvantes pre-quirúrgicos.

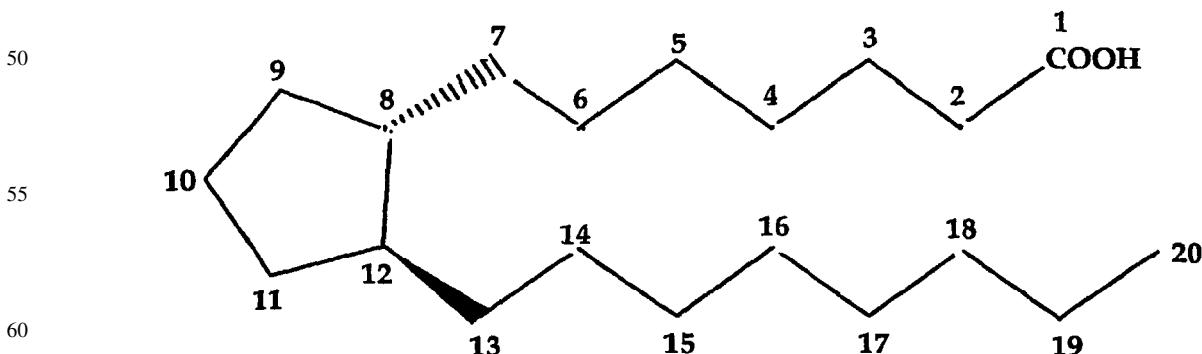
El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un aumento de la presión intraocular. En base a su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o agudo o crónico de cierre angular. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares pre-existentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata ampliada.

Las causas subyacentes del glaucoma primario aún no se conocen. El aumento de la tensión intraocular se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma crónico de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso se ve impedido. En el glaucoma agudo o crónico de cierre angular, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración se estrecha, y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia delante contra el ángulo, y puede producir el bloqueo pupilar y, de esta manera, precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos estrechos de la cámara anterior están predisponentes a ataques agudos de glaucoma de cierre angular de diversos grados de gravedad.

El glaucoma secundario está provocado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y, posteriormente, al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede evitar el escape acuoso provocando una sinequia posterior completa en el abombamiento del iris, y puede obturar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas ampliadas, oclusión de la vena retiniana central, traumatismo del ojo, procedimientos operativos y hemorragia intraocular.

Considerando todos los tipos juntos, el glaucoma ocurre en aproximadamente el 2% de todas las personas con edad superior a 40 años, y puede ser asintomático durante años antes de progresar a una rápida pérdida de visión. En los casos en los que la cirugía no está indicada, los antagonistas del adrenorreceptor β tópicos, tradicionalmente, han sido los fármacos elegidos para tratar el glaucoma.

Ciertos eicosanoides y sus derivados están disponibles actualmente en el mercado para su uso en el tratamiento del glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas pueden describirse como derivados del ácido prostanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:



Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y los sustituyentes que posean en el anillo alicíclico de la estructura básica de ácido prostanoico. Otra clasificación se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)], y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicado por α o β [por ejemplo prostaglandina F_{2 α} (PGF_{2 α})].

ES 2 347 808 T3

La Patente de Estados Unidos Nº 4.131.738 y la Patente de Estados Unidos Nº 4.147.877 describen ciertos derivados 6-hidroxi, 11-dihidro y 11 hidroximetil prostaglandina E.

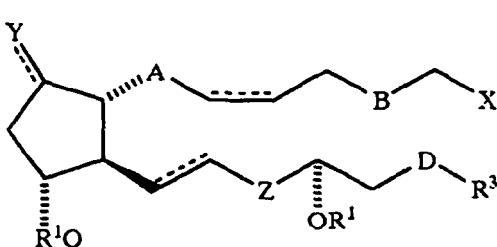
La Patente Británica 1601994 describe ciertos derivados 11-dihidro y 11-alquil prostaglandina E.

5 Se cree que los agonistas selectivos de prostaglandina EP₄ tienen diversos usos médicos. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.552.067 B2 muestra el uso de agonistas selectivos de prostaglandina EP4 para el tratamiento de “procedimientos de tratamiento de afecciones que presentan una baja masa ósea, particularmente osteoporosis, fragilidad, una fractura osteoporótica, un defecto óseo, pérdida ósea idiopática infantil, pérdida ósea alveolar, pérdida ósea mandibular, fractura ósea, osteotomía, pérdida ósea asociada con periodontitis, o crecimiento protésico hacia el interior en un mamífero”.

10 La Patente de Estados Unidos Nº 6.586.468 B1 muestra que los agonistas selectivos de prostaglandina EP4 “son útiles para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inmunes (enfermedades autoinmunes (esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, artritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, etc.), rechazo de injertos post-transplante, etc.), asma, formación ósea anormal, muerte de neurocitos, pulmopatía, hepatopatía, hepatitis aguda, nefritis, insuficiencia renal, hipertensión, isquemia de miocardio, síndrome inflamatorio sistémico, dolor inducido por quemaduras, sepsis, síndrome de hemofagocitosis, síndrome de activación de macrófagos, enfermedades de Still, enfermedades de Kawasaki, quemaduras, granuloma sistémico, colitis ulcerosa, enfermedad de 15 Crohn, hipercitocinemia en diálisis, fallo multiorgánico, choque, etc. Están relacionadas con trastornos del sueño y 20 coagulaciones de plaquetas y, por lo tanto, se cree que son útiles para estas enfermedades”.

25 La enfermedad inflamatoria del intestino (EII) es un grupo de enfermedades caracterizado por inflamación en el intestino grueso o delgado y se manifiesta en síntomas tales como diarrea, dolor, y pérdida de peso. Se ha demostrado que los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos están asociados con el riesgo de desarrollar EII y, recientemente, Kabashima y colaboradores, han descrito que “EP4 trabaja para mantener la integridad de la mucosa, suprimir la inmunidad innata, y regular a la baja la proliferación y activación de células CD4+ T. Estos hallazgos no solo han aclarado los mecanismos de EII mediante AINE, sino que también han indicado el potencial terapéutico de los agonistas 30 selectivos de EP4 en la prevención y tratamiento de EII”. (Kabashima, *et al.*, The Journal of Clinical Investigation, Abril 2002, Vol. 9, 883-893).

35 El documento US-B1-6 410 591 describe un procedimiento para tratar hipertensión ocular o glaucoma que comprende administrar a un animal que tenga hipertensión ocular o glaucoma una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general I:



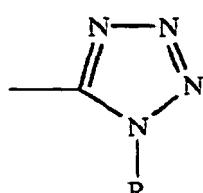
en la que

50 las líneas rayadas representan la configuración α , un triángulo representa la configuración β y una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

A y B se seleccionan, independientemente, entre el grupo constituido por O, S y CH₂, con la condición de que al menos uno de A o B sea S;

55 D representa un enlace covalente o CH₂, O, S o NH;

X es CO₂R, CONR₂, CH₂OR, P(O)(OR)₂, CONRSO₂R SONR₂ o



ES 2 347 808 T3

Y es O, OH, OCOR², halógeno o ciano;

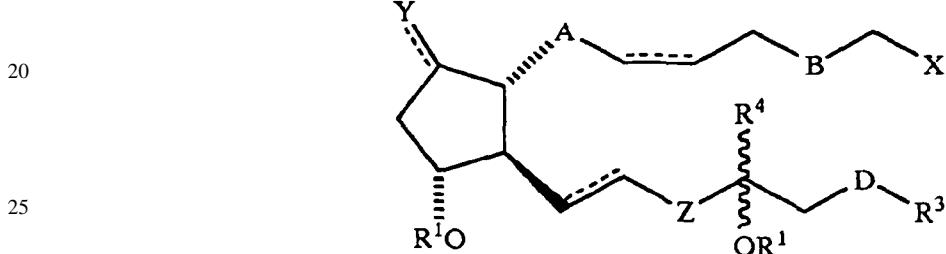
Z es CH₂ o un enlace covalente;

5 R es H o R²;

R¹ es H, R², fenilo o COR²;

10 R² es alquilo inferior C₁-C₅ y R₃ es n-alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-C₇, fenilo, furanilo, tienilo, o derivados sustituidos de los mismos, pudiendo seleccionarse los sustituyentes entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₅, halógeno, CF₃, CN, NO₂, NR₂, CO₂R y OR.

15 El documento US-B1-6 538 018 describe un procedimiento para tratar hipertensión ocular o glaucoma, que comprende administrar, a un animal que tenga hipertensión ocular o glaucoma, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general I:



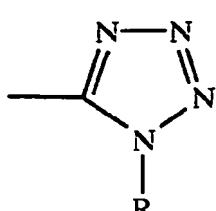
en la que

30 las líneas rayadas representan la configuración α , un triángulo representa la configuración β , una línea ondulada representa cualquiera de la configuración α o la configuración β y una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

35 A y B se seleccionan, independientemente, entre el grupo constituido por O, S y CH₂, con la condición de que al menos uno de A o B sea S;

D representa un enlace covalente o CH₂, O, S o NH;

40 X es CO₂R, CONR₂, CH₂OR, P(O)(OR)₂, CONRSO₂R SONR₂ o



Y es O, OH, OCOR², halógeno o ciano;

Z es CH₂ o un enlace covalente;

55 R es H o R²;

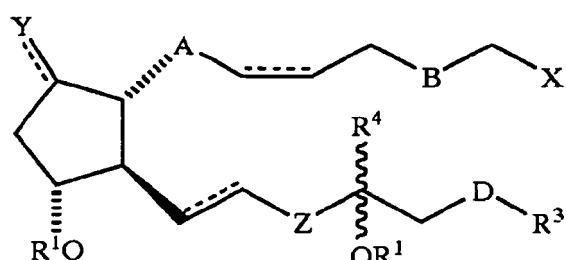
R¹ es H, R², fenilo, o COR²;

60 R² es alquilo inferior C₁-C₅ o alquenilo;

65 R₃ es benzotienilo, benzofuranilo, naftilo, o derivados sustituidos de los mismos, pudiendo seleccionarse los sustituyentes entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₅, halógeno, CF₃, CN, NO₂, NR₂, CO₂R y OR y R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior C₁-C₅.

ES 2 347 808 T3

El documento WO 02/102389 describe un procedimiento para tratar hipertensión ocular o glaucoma, que comprende administrar a un animal que tenga hipertensión ocular o glaucoma una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general I:



en la que

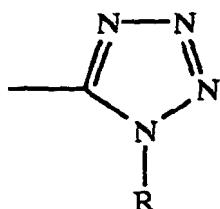
20 las líneas rayadas representan la configuración α , un triángulo representa la configuración β , una línea ondulada representa cualquiera de la configuración α o la configuración β y una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

A y B se seleccionan, independientemente, entre el grupo constituido por O, S y CH₂, con la condición de que al menos uno de A o B sea S;

25 D representa un enlace covalente o CH₂, O, S o NH;

X es CO₂R, CONR₂, CH₂OR, P(O)(OR)₂, CONRSO₂R, SONR₂ o

30



40 Y es O, OH, OCOR², halógeno o ciano;

Z es CH₂ o un enlace covalente;

R es H o R²;

45 R¹ es H, R², fenilo o COR²;

R² es alquilo inferior C₁-C₅ o alquenilo;

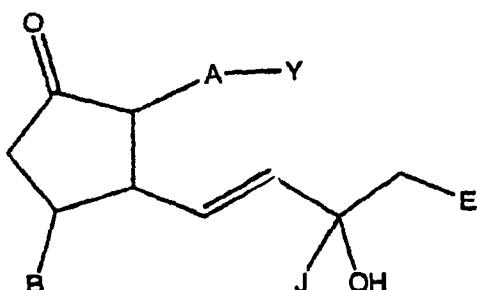
50 R₃ es benzotienilo, benzofuranilo, naftilo, o derivados sustituidos de los mismos, pudiendo seleccionarse los sustituyentes entre el grupo constituido por alquilo C₁-C₅, halógeno, CF₃, CN, NO₂, NR₂, CO₂R y OR y R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior C₁-C₅.

Breve descripción de la invención

55 En el presente documento se describen compuestos que tienen

60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que

5 Y es un ácido carboxílico o un éster del mismo que comprende de 0 a 12 átomos de carbono;

A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_3-$;

B es hidrógeno o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

10 J es H o CH_3 ; y

E es $-\text{CH}_2\text{R}$ o -R en la que R es naftilo, benzotienilo o fenilo.

15 Se describen también procedimientos, composiciones, y medicamentos relacionados con los mismos.

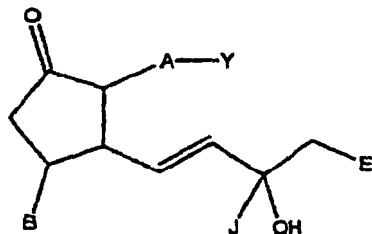
Breve descripción de las figuras del dibujo

Las Figuras 1-7 demuestran algunos procedimientos para preparar los compuestos descritos en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos reivindicados tienen la estructura:

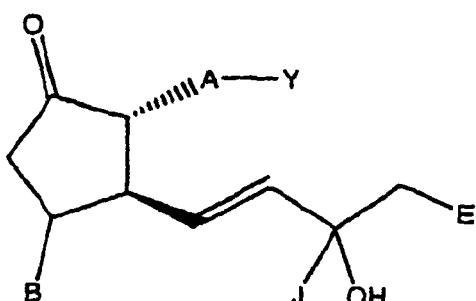
25



35

Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, los compuestos que tienen la estereoquímica mostrada en la fórmula estructural a continuación, son particularmente útiles.

40

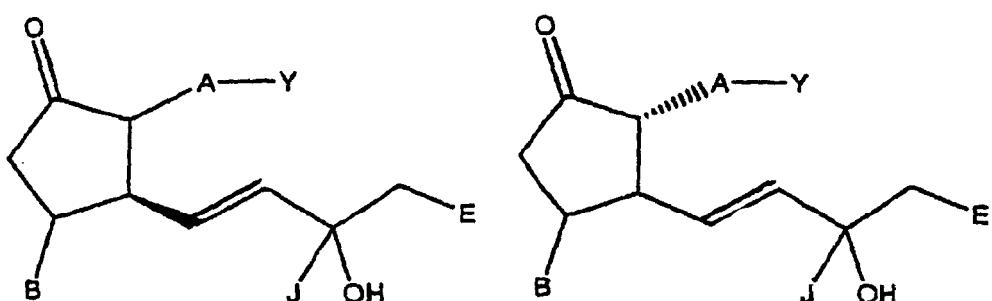


45

50

Además, los compuestos que tienen la estereoquímica indicada en uno de los enlaces en la estructura anterior también son útiles, es decir, los compuestos que tienen las estructuras indicadas a continuación.

55

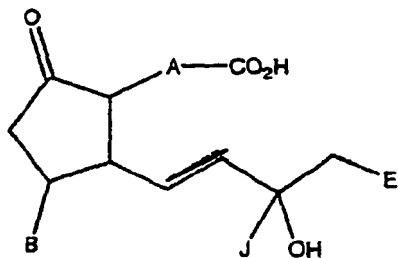


ES 2 347 808 T3

Al igual que con cualquier estructura descrita en el presente documento, también se contemplan las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por las estructuras anteriores.

Una persona especialista en la técnica entiende el significado de la estereoquímica asociada con las características estructurales de cuña rayada/cuña sólidas. Por ejemplo, un libro de texto de introducción a la química orgánica (Francis A. Carey, Organic Chemistry, Nueva York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) expone “una cuña indica un enlace que sale del plano del papel hacia el observador”.

Y es un ácido carboxílico o un éster del mismo que comprende de 0 a 12 átomos de carbono. De esta manera, aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, en ciertos compuestos Y es un grupo funcional ácido carboxílico, es decir, una de las estructuras mostradas a continuación.



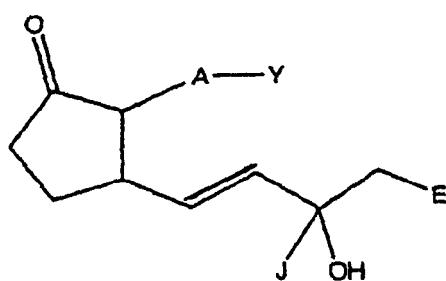
25 Pueden estar presentes también las sales de cualquiera de estos ácidos de cualquier forma farmacéuticamente aceptable.

Además, se contempla también un éster de uno de los ácidos orgánicos mostrados anteriormente que comprende de 0 a 12 átomos de carbono. En un éster, un resto hidrocarbilo reemplaza a un átomo de hidrógeno de un ácido, tal como en un éster de ácido carboxílico, por ejemplo, CO_2R^2 .

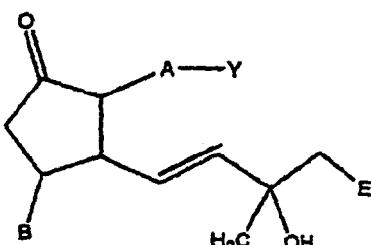
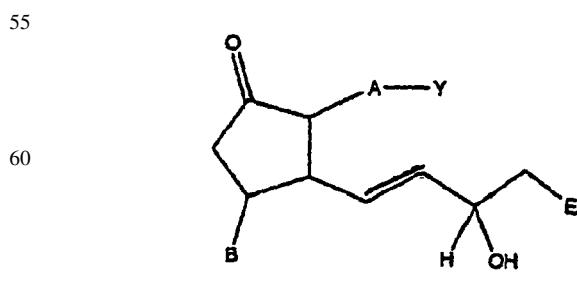
Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, en una realización, Y es $\text{CO}_2(\text{R}_2)$ en la que R^2 es, independientemente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo, o bifenilo.

35 A es $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2-$, por ejemplo.

B es hidrógeno, o $-\text{CH}_2\text{OH}$. De esta manera, se contemplan los compuestos de acuerdo con las estructuras a continuación, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



J es H o CH_3 . En otras palabras, aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, son posibles los compuestos representados por la fórmula estructural a continuación.



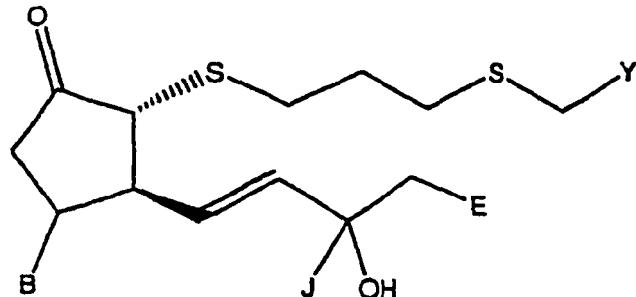
Al igual que con cualquier estructura descrita en el presente documento, también se contemplan las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por las estructuras anteriores.

ES 2 347 808 T3

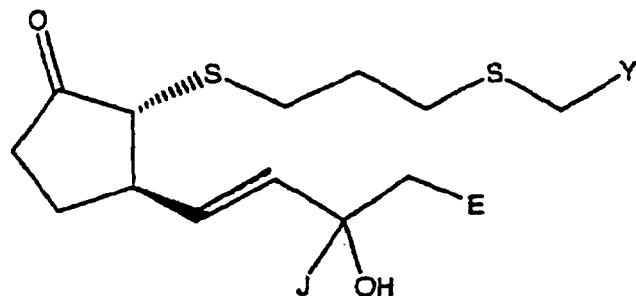
E es $-\text{CH}_2\text{R}$ o $-\text{R}$, en la que R es naftilo, benzotienilo o fenilo.

Otros compuestos incluyen aquellos caracterizados por la estructura a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

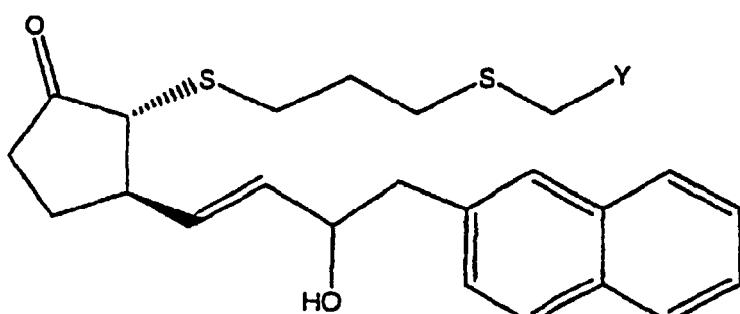
5



Otros compuestos incluyen aquellos caracterizados por la estructura a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



El compuesto mostrado a continuación, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es particularmente útil.



Los siguientes compuestos se contemplan específicamente en el presente documento:

ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-3-metil-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ácido {3-[(1R,2R)-2((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ES 2 347 808 T3

- éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-3-hidroximetil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-3-hidroximetil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- ácido {3-[(1R,2S,3R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-3-hidroximetil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 10 ácido {3-[(1R,2S,3R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-3-hidroximetil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-3-metil-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 15 éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 20 25 éster metílico del ácido {3-[(1R,25,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,25,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 30 35 éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 40 45 éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 50 55 éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 60 65 éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster isopropílico del ácido {3-[3-hidroximetil-2-(3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-naftalen-2-il-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ES 2 347 808 T3

éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-naftalen-2-il-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propil-sulfanil}-acético;

5 ácido {3-[2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3-hidroxi-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ácido {3-[2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3-hidroxi-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético; y

10 éster metílico del ácido (3-[(1R,3R)-2-[(E)-5-(3-cloro-benzo[d]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-3-metil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil)-acético.

15 Los compuestos descritos en el presente documento son útiles para la prevención o tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en mamíferos, o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular. Son útiles también para el tratamiento de aquellas enfermedades descritas en la técnica como susceptibles de tratamiento por un agonista de prostaglandina EP₄, tales como los enumerados previamente.

20 Una “sal farmacéuticamente aceptable” es cualquier sal que mantenga la actividad del compuesto precursor y que no confiera ningún efecto perjudicial o adverso adicional al sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra, comparada con el compuesto precursor. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere también a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se convierte en un ácido o sal.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden proceder de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ión mono o polivalente. Son de particular interés los iones inorgánicos, litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas pueden prepararse con aminas, particularmente sales de amonio tales como mono-, di- y trialquil-aminas o etanol aminas. Las sales pueden formarse también con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o cualquier otro ácido farmacéuticamente aceptable puede formar una sal con un compuesto que incluya un grupo básico, tal como una amina o un anillo de piridina.

30 Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente que para la administración o la fabricación de medicamentos los compuestos descritos en el presente documento pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que se conocen bien *per se* en la técnica. Específicamente, un fármaco a administrar por vía sistémica, puede confecionarse como un polvo, píldora, comprimido o similares, o como una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para administración oral o parenteral o inhalación.

35 Para las formas farmacéuticas o medicamentos sólidos, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, aunque sin limitación, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, los polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las farmacéuticas sólidas pueden estar no revestidas o pueden revestirse por técnicas conocidas para retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, de esta manera, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material para retraso temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden revestirse también por la técnica descrita en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las formas farmacéuticas administrables farmacéuticamente, por ejemplo, pueden comprender una solución o suspensión de uno o más de los compuestos actualmente útiles y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de esta manera una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar puede contener también cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares. Los ejemplos típicos de dichos agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Los procedimientos actuales de preparación de dichas formas farmacéuticas se conocen, o resultarán evidentes para los especialistas en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16^a Edición, 1980. La composición de la formulación a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útil en una cantidad eficaz que proporciona el efecto terapéutico deseado.

55 La administración parenteral generalmente se caracteriza por inyección, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Pueden prepararse inyectables en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables a administrar pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares.

60 La cantidad del compuesto o compuestos actualmente útiles administrados depende, por supuesto, del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico que se está tratando, de la gravedad y naturaleza de la afección del mamífero, de la forma de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos particulares empleados, y del juicio del facultativo médico.

ES 2 347 808 T3

Un líquido que es oftálmicamente aceptable se formula de manera que puede administrarse por vía tópica al ojo. La comodidad debe maximizarse tanto como sea posible, aunque en ocasiones las consideraciones de formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) pueden necesitar una comodidad menor de la óptima. En el caso de que la comodidad no pueda maximizarse, el líquido debería formularse de manera que el líquido sea tolerable para el paciente para su uso oftálmico tópico. Además, un líquido oftálmicamente aceptable podría envasarse para uso individual, o contener un conservante para evitar la contaminación tras usos múltiples.

Para aplicación oftálmica, a menudo se preparan soluciones o medicamentos usando una solución salina fisiológica como un vehículo principal. Las soluciones oftálmicas deberían mantenerse, preferentemente, a un pH cómodo con un sistema tampón apropiado. Las formulaciones pueden contener también conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Análogamente, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, aunque sin limitación, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Pueden añadirse ajustadores de la tonicidad lo necesario o conveniente. Incluyen, aunque sin limitación, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad adecuado, oftálmicamente aceptable.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre y cuando la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones lo necesario.

De una manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque pueden usarse también otros agentes quelantes en lugar de o junto con el mismo.

Los ingredientes normalmente se usan en las siguientes cantidades:

	Ingrediente	Cantidad (% p/v)
40	ingrediente activo	aproximadamente 0,001-5
	conservante	0-0,10
	vehículo	0-40
45	ajustador de tonicidad	1-10
	tampón	0,01-10
	ajustador de pH	c.s. pH 4,5-7,5
50	antioxidante	lo necesario
	tensioactivo	lo necesario
55	agua purificada	lo necesario para completar el 100%

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto descrito en el presente documento. Las formulaciones tópicas, generalmente, pueden estar constituidas por un vehículo farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de penetración, sistema conservante, y emoliente.

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria del intestino puede conseguirse mediante la administración de los compuestos descritos en el presente documento al mamífero que la padece. La enfermedad inflamatoria del intestino describe una diversidad de enfermedades caracterizadas por inflamación de los intestinos incluyendo, aunque sin limitación, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El tratamiento puede conseguirse mediante administración oral, mediante un suppositorio, o administración parenteral, o algún otro procedimiento adecuado.

Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, el suministro de los compuestos descritos en el presente documento al colon a través de formas farmacéuticas orales puede conseguirse por cualquiera

de numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las revisiones hechas por Chourasia y Jain en J Pharm. Pharmaceut Sci 6(1): 33-66, 2003 y Shareef *et al* (AAPS PhannSci 2003; 5 (2) Article 17) describe numerosos procedimientos útiles. Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera estos procedimientos incluyen 1) administración de un profármaco, incluyendo un profármaco basado en azo o carbohidrato; 2) revestimiento del fármaco con, o encapsulación o impregnación del fármaco en un polímero diseñado para suministrarlo al colon, 3) suministro retrasado en el tiempo del fármaco, 4) uso de un sistema bioadhesivo; y similares.

Aunque no se pretende quedar ligado a teoría alguna, se cree que la microflora intestinal es capaz de realizar la escisión reductora de un enlace azo, dejando los dos átomos de nitrógeno como grupos funcionales amina. Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, el procedimiento del profármaco azo se ha usado para suministrar ácido 5-aminosalicílico a seres humanos en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad del intestino irritable. Se cree también que las bacterias del GI inferior también tienen enzimas que pueden digerir glucósidos, glucurónidos, ciclodextrinas, dextranos, y otros carbohidratos; y se ha demostrado que los profármacos de éster formados a partir de estos carbohidratos suministran los fármacos activos precursores selectivamente al colon. Por ejemplo, los estudios *in vivo* e *in vitro* en ratas y cobayas con profármacos de dexametasona, prednisolona, hidrocortisona, y fludrocortisona, sugieren que los conjugados de glucósido pueden ser útiles para el suministro de esteroideos al colon humano. Otros estudios *in vivo* han sugerido que los profármacos de glucurónido, ciclodextrina, y dextrano de esteroideos o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos son útiles para suministrar estos fármacos al tracto GI inferior. Se ha demostrado que una amida de ácido salicílico y ácido glutámico es útil para el suministro de ácido salicílico al colon de conejo y perro.

Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, pueden usarse polímeros de carbohidrato tales como amilasa, arabinogalactano, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, goma guar, pectina, xilina, y similares, o polímeros que contienen un grupo azo para revestir un compuesto farmacéutico, o un fármaco puede impregnarse o encapsularse en el polímero. Se cree que después de la administración oral, los polímeros permanecen estables en el tracto GI superior, aunque se digieren por la microflora del GI inferior, liberando de esta manera el fármaco para el tratamiento.

Pueden usarse también polímeros que son sensibles al pH, puesto que el colon tiene un pH mayor que el tracto GI superior. Dichos polímeros están disponibles en el mercado. Por ejemplo, Rohm Pharmaceuticals, Darmstadt, Alemania, comercializa polímeros y copolímeros basados en metacrilato, dependientes del pH, que tienen diversas solubilidades sobre diferentes intervalos de pH basados en el número de grupos carboxilato libres en el polímero bajo el nombre comercial Eudragit®. Diversas formas farmacéuticas Eudragit® se usan actualmente para suministrar salsalazina para el tratamiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se han estudiado también los sistemas de liberación temporal, los sistemas bioadhesivos, y otros sistemas de suministro.

Actividad Biológica

La actividad de los compuestos descritos en el presente documento se ensayó de acuerdo con los siguientes procedimientos. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Unión de Radioligando

Células que Expresan de forma Estable los Receptores de EP₁, EP₂, EP₄ y FP

Las células HEK-293 que expresan de forma estable el receptor de FP humano o felino, o los receptores de EP₁, EP₂, o EP₄ se lavaron con tampón TME, se rasparon del fondo de los matraces, y se homogeneizaron durante 30 s usando un politrón Brinkman PT10/35. Se añadió tampón TME para conseguir un volumen final de 40 ml en los tubos de la centrífuga (la composición de TME es base TRIS 100 mM, MgCl₂ 20 mM, EDTA 2 M; se añade HCl 10 N para conseguir un pH de 7,4).

El homogenato celular se centrifugó a 19000 r.p.m. durante 20 min a 4°C usando un rotor Beckman Ti-60. El sedimento resultante se resuspendió en tampón TME dando una concentración final de 1 mg/ml de proteína, según se determinó mediante un ensayo Biorad. Los ensayos de competición de unión de radioligando frente a [³H]-17-fenil PGF_{2α} (5 nM) se realizaron en un volumen de 100 μl durante 60 min. Las reacciones de unión se iniciaron añadiendo una fracción de membrana del plasma. La reacción se terminó mediante la adición de 4 ml de tampón TRIS-HCl enfriado con hielo y filtración rápida a través de filtros GF/B de fibra de vidrio usando un recolector de células Brandel. Los filtros se lavaron 3 veces con tampón enfriado con hielo y se secaron en el horno durante una hora. La unión no específica se determinó con 10 mM de 17-fenil PGF_{2α} no marcado.

Se usó [³H]-PGE₂ (5 nM; actividad específica 180 Ci mmol) como el radioligando para los receptores de EP. Se realizaron estudios de unión empleando EP₁, EP₂, EP₃, EP₄ por duplicado en al menos tres experimentos diferentes. Se usó un volumen de ensayo de 200 μl. Las incubaciones se realizaron durante 60 min a 25°C y se terminaron mediante la adición de 4 ml de TRIS-HCl 50 mM enfriado con hielo, seguido de filtración rápida a través de filtros Whatman GFB y tres lavados adicionales de 4 ml en un recolector de células (Brandel). La unión no específica se determinó con 10⁻⁵M de PGE₂ no marcado.

ES 2 347 808 T3

Procedimientos para estudios con FLIPRTM

a) *Cultivo celular*

5 Las células HEK-293 (EBNA), que expresan de forma estable un tipo o subtipo de receptores de prostaglandina humanos recombinantes (receptores de prostaglandina expresados: hDP/Gqs5; hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqss; hFP; hIP; hTP), se cultivaron en placas de cultivo de 100 mm en medio DMEM de alto contenido de glucosa que contenía un 10% de suero bovino fetal, 1-glutamina 2 mM, 250 µg/ml de geneticina (G418) y 200 µg/ml de higromicina B como marcadores de selección, y 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomicina y
10 0,25 µg/ml de anfotericina B.

(b) *Estudios de señal de calcio en FLIPRTM*

15 Las células se sembraron a una densidad de 5×10^4 células por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo transparente, de paredes negras, revestidas con poli-D-lisina, de Biocoat[®] (Becton-Dickinson) y se permitió que se fijara durante una noche en una incubadora a 37°C. Las células se lavaron entonces dos veces con tampón HBSS-HEPES (Solución Salina Equilibrada de Hanks, sin bicarbonato y rojo de fenol, HEPES 20 mM, pH 7,4) usando un lavador de placas Denley Cell (Labsystems). Después de 45 minutos de carga con colorante en la oscuridad, usando el colorante sensible
20 a calcio Fluo-4 AM a una concentración final de 2 µM, las placas se lavaron cuatro veces con tampón HBSS-HEPES para retirar el exceso de colorante, dejando 100 µl en cada pocillo. Las placas se re-equilibraron a 37°C durante unos minutos.

25 Las células se excitaron con un láser de argón a 488 nm, y la emisión se midió a través de un filtro de emisión con un ancho de banda de 510-570 nm (FLIPRTM, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La solución de fármaco se añadió en un volumen de 50 µl a cada pocillo dando la concentración final deseada. El aumento de pico en la intensidad de fluorescencia se registró para cada pocillo. En cada placa, cuatro pocillos cada uno de los cuales servía como controles negativos (tampón HBSS-HEPES) y positivos (agonistas convencionales: BW245C (hDP); PGE₂ (hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqss); PGF_{2a} (hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependiendo del receptor). El cambio en
30 el pico de fluorescencia en cada pocillo que contiene fármaco se expresó después respecto a los controles.

35 Los compuestos se ensayaron en un formato de alta capacidad de producción (HTS) o de concentración-respuesta (CoRe). En el formato HTS, se examinaron cuarenta y cuatro compuestos por placa, por duplicado, a una concentración de 10^{-5} M. Para generar curvas de concentración-respuesta, se ensayaron cuatro compuestos por placa, por duplicado, en un intervalo de concentración entre 10^{-5} y 10^{-11} M. Los valores duplicados se promediaron. En cualquiera de los formatos HTS o CoRe, cada compuesto se ensayó al menos en 3 placas diferentes, usando células de diferente pasadas, dando un $n \geq 3$.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

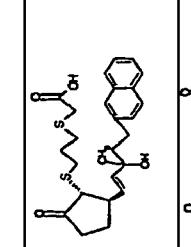
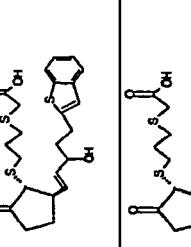
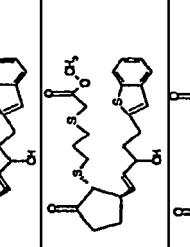
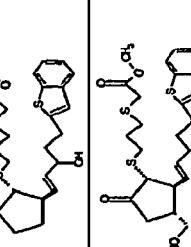
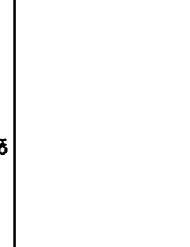
50

55

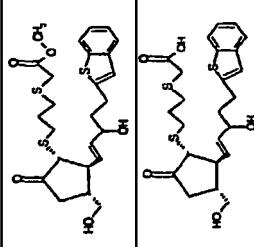
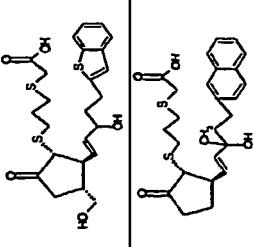
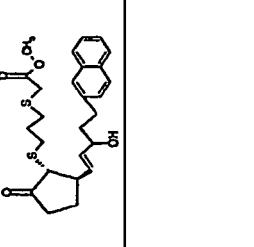
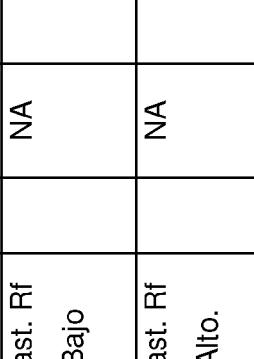
60

65

Tabla 1

ESTRUCTURA	Estereo-química	CI ₅₀ DE UNIÓN (NM)				CE ₅₀ FUNCIONAL (NM)							
		FP	HEP2	HEP3D	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HTP	HIP	HDP
	Diast. Rf Bajo.	NA	NA	96	NA	>10000	1,8	>10000	1,8	>10000	NA	NA	NA
	Diast. Rf Bajo.	>10000	>10000	44	NA	1950	3,7	>10000	NA	NA	NA	NA	NA
	Diast. Rf Alto	>10000	>10000	45	NA	NA	2,4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Diast. Rf Alto	NA	300	NA	NA	7,8	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Diast. Rf Alto	>10000	300	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Diast. Rf Alto	NA	2100	NA	NA	7943	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

(continuación)

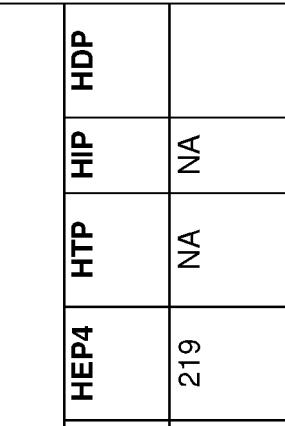
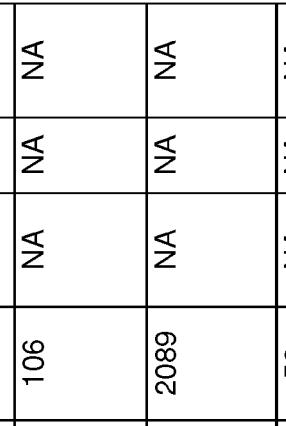
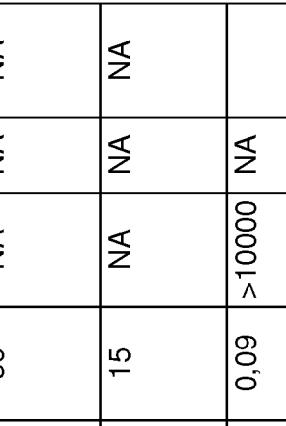
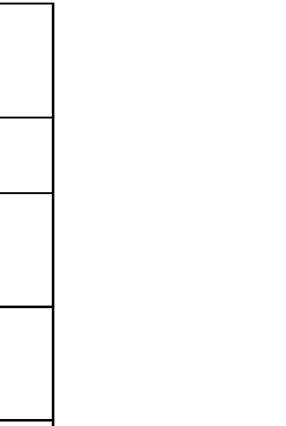
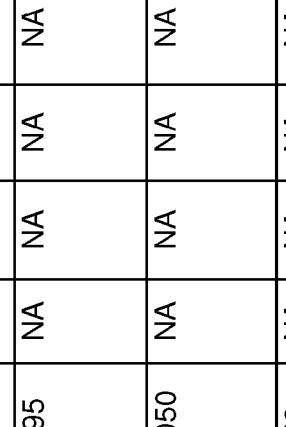
ESTRUCTURA	Estereo-química	CI ₅₀ DE UNIÓN (NM)				CE ₅₀ FUNCIONAL (NM)						
		FP	HEP2	HEP3D	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HTP	HIP
	Diast. Rf Bajo	NA		1900	NA			NA	>10000		NA	
	Diast. Rf Alto.	NA			1300	NA		NA	363		NA	
	Diast. Rf Bajo.	NA				1000	NA		NA	463	NA	NA
	Diast. Rf Alto.	NA				200	NA		NA	20	>10000	NA
	Diast. Rf Alto.	NA				300	NA		NA	0,5	NA	NA

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

ESTRUCTURA	Estereo- química	Cl ₅₀ DE UNIÓN (NM)				CE ₅₀ FUNCIONAL (NM)							
		FP	HEP2	HEP3D	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HTP	HIP	HDP
	Diast. Rf Bajo	NA		200	NA			NA	0,6	NA	NA	NA	
	Diast. Rf Alto	8100			140	NA		NA	1	NA	NA	NA	
	Diast. Rf Bajo	>10000			140	NA		>10000	0,3	>10000	NA	NA	
	Diast. Rf Alto	NA			1600	NA		NA	2344	NA	NA	NA	
	1				NA	1400	NA		NA	1862	NA	>10000	
	Diast. Rf Alto	NA			1000	NA		NA	465	NA	NA	NA	

(continuación)

ESTRUCTURA	Estereo-química	Cl ₅₀ DE UNIÓN (NM)				CE ₅₀ FUNCIONAL (NM)						
		FP	HEP2	HEP3D	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HTP	HIP
	Diast. Rf Bajo.	NA		400	NA			NA	219	NA	NA	
	Diast. Rf Bajo.	NA		195	NA	NA	NA	NA	106	NA	NA	NA
	Diast. Rf Alto.	NA		1050	NA	NA	NA	NA	2089	NA	NA	NA
	Diast. Rf Bajo.	NA	>10000	53	NA	NA	NA	NA	59	NA	NA	NA
	Diast. Rf Alto.	NA		141	NA	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA
	Diast. Rf Bajo.	NA	>10000	19	NA				>10000	0,09	>10000	NA

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ESTRUCTURA	Estereo-química	CI ₅₀ DE UNIÓN (NM)					CE ₅₀ FUNCIONAL (NM)					
		FP	HEP2	HEP3D	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HTP	HIP
	Diast. Rf Alto.	NA	>10000	55	NA	NA	>10000	60	NA	NA	NA	NA
	Diast. Rf Bajo.	NA	>10000	11	NA	NA	>10000	NA	NA	>10000	NA	NA
	Diast. Rf Bajo.	NA	500	NA	NA	NA	NA	NA	46	NA	NA	NA
	Diast. Rf Alto.	NA	440	NA	NA	NA	NA	NA	135	NA	NA	NA
	Diast. Rf Bajo.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

(continuación)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

(continuación)

ESTRUCTURA	Estereo-química	CI ₅₀ DE UNIÓN (NM)				CE ₅₀ FUNCIONAL (NM)							
		FP	HEP2	HEP3D	HEP4	HFP	HEP1	HEP2	HEP3A	HEP4	HTP	HIP	HDP
	Diast. Rf Bajo.	NA	>10000	26	NA	NA	NA	>10000	0,4	>10000	0,4	>10000	NA
	Diast. Rf Bajo.	NA	>10000	83	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Diast. Rf Bajo.	6000	>10000	26	NA	NA	>10000	7244	3,7	389	3,7	389	NA
	Diast. Rf Alto.	3500	>10000	NA	NA	>10000	>10000	6,8	>10000	6,8	>10000	6,8	NA

Ensayo In Vivo*Presión Intraocular (PIO)*

5 Los estudios de presión intraocular en perros implicaron neumatonometría realizada en perros Beagle conscientes, de ambos sexos (10-15 kg). Los animales permanecieron conscientes a lo largo de todo el estudio y se contuvieron suavemente con la mano. Los fármacos se administraron por vía tópica a un ojo en forma de una gota de 25 μ l de volumen, recibiendo el otro ojo 25 μ l de vehículo (polisorbato al 0,1% en TRIS 80:10 mM) como un control. Se usó proparacaina (0,1%) para la anestesia corneana durante la tonometría. La presión intraocular se determinó justo antes de la administración del fármaco y a las 2, 4 y 6 h posteriores en cada día de los 5 días del estudio. El fármaco se administró inmediatamente después de la primera lectura de PIO.

10 Se realizó un procedimiento análogo con monos cinomolgos, con mediciones a las 2, 4, 6, y 24 horas después de una sola dosis.

15

Diámetro de la Pupila

20 El diámetro de la pupila de los perros se midió usando un optistick (una regla en mm que incluye referencias semi-circulares de anchuras convencionales (mm) para referencia). Se contuvo suavemente al perro con la mano, el diámetro de pupila se determinó ajustando un semi-círculo a la pupila con la luz normal de la habitación. En perros con pupilas muy oscuras, se usó una linterna especializada, aunque sólo muy brevemente para evitar la reducción de la pupila. El diámetro de la pupila se midió al mismo tiempo que PIO e hiperemia.

25

Hiperemia de la Superficie Ocular

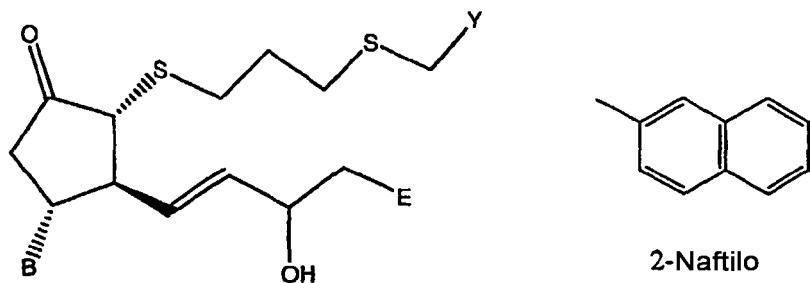
La hiperemia de la superficie ocular se evaluó visualmente y se puntuó de acuerdo con un sistema usado típicamente en la técnica clínica.

30

Puntuación de hiperemia	Valor asignado
<1 traza	0,5
1 suave	1
moderado	2
grave	3

40

45 La hiperemia de la superficie ocular se evaluó en los mismos puntos temporales que la medición de la presión intraocular. Debe observarse que los ojos del perro no tratado tienen una tonalidad rosa/rojo. De esta manera, los valores de trazas o incluso suaves no están necesariamente fuera del intervalo normal.



60

65

ES 2 347 808 T3

El ensayo se realizó con los compuestos descritos por la estructura anterior y la Tabla 2 a continuación. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

5

TABLA 2

Compuesto	Diastereómero	B	E	Y
150	Rf bajo	CH ₂ OH	Fenilo	CO ₂ CH(CH ₃) ₂
151	Rf bajo	CH ₂ OH	Fenilo	CO ₂ H
141b	Rf bajo	CH ₂ OH	CH ₂ -(2-Naftilo)	CO ₂ H
153	Rf bajo	H	CH ₂ -(2-Naftilo)	CO ₂ H

20

TABLA 3

Compuesto	Conc.	PERRO			MONO	
		n	Máx. ΔPIO (mmHg)	Máx. hiperemia	n	Máx. ΔPIO (mmHg)
141b	0,1%	8	-1,6	0,7		
150	0,03%	8	-5,5	0,9		
151	0,1%	8	-4,0	1,6	10	-2,9
153	0,1%	8	-4,4	1,8		

Procedimientos Sintéticos

40 (3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (2). A una solución enfriada con hielo de 10,0 g (47,0 mmol) de ácido 3-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (1) en 200 ml de THF se le añadieron 47 ml de LiAlH₄ (47 mmol, 1 M/THF). Despues de 3 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de MeOH (aprox. 40 ml). Los volátiles se evaporaron y el residuo se trató con 50 ml de HCl 1 M. Despues de agitar durante 10 min, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). La solución de CH₂Cl₂ combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 → 20%/hexano) dio 4,32 g (21,6 mmol, 46%) del alcohol (2).

50 3-Cloro-benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído (3). Una solución del alcohol 2 (4,32 g, 21,6 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ se trató con tamices moleculares 4A, NMO (3,81 g, 32,5 mmol), y TPAP (381 mg, 1,08 mmol). La reacción se agitó durante 10 min. y después se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2%/hexano) dio 3,52 g (18,3 mmol, 84%) del aldehído (3).

55 Éster metílico del ácido (E)-3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-acrílico (4). Una solución de 3,52 g (18,3 mmol) de 3 en 50 ml de tolueno se trató con acetato de metil(trifenilfosforanilideno) (7,48 g, 21,9 mmol). Despues de 4 h, se añadió solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%/hexano) dio 3,60 g (14,6 mmol, 80%) del enoato (4).

60 Éster metílico del ácido 3-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-propiónico (5). Una solución de 3,60 g (14,6 mmol) de 4 en 50 ml de THF se trató con catalizador de Wilkinson (3,35 g, 3,62 mmol). La mezcla se agitó en 1 atm de H₂ durante 18 h y después se filtró a través de celite. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 → 2%/hexano) dando 3,63 g (14,3 mmol, 99%) del éster saturado (5).

5 *3-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-propan-1-ol* (6). Una solución enfriada con hielo de 3,63 g (14,3 mmol) de 5 en 60 ml de éter se trató con LiBH₄ (621 mg, 28,5 mmol) y metanol (2 ml). Después de 30 min, se añadieron 30 ml de solución 0,5 M de NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y la solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por 5 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 → 20%/hexano) dando 2,57 g (11,3 mmol, 79%) del alcohol (6).

10 *3-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-propionaldehído* (7). Una solución de cloruro de oxalilo a -78°C (1,73 g, 13,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con DMSO (20 ml). Después de 5 min, se añadió una solución del alcohol 10 6 (2,57 g, 11,3 mmol) en diclorometano (20 ml). Después de 15 min más, se añadió trietilamina (7,1 ml, 50,6 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 5 min, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadieron 100 ml de agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). La solución de diclorometano combinada se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexano) dio 2,11 g (9,4 mmol, 83%) del aldehído (7).

15 *5-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-pent-1-in-3-ol* (8). Una solución del aldehído 7 (2,11 g, 9,4 mmol) en 15 ml de THF se añadió a una solución de bromuro de etinilmagnesio (28,2 ml, 14,1 mmol, 0,5 M THF) a 0°C. Después de 1,5 h, se añadió solución saturada de NH₄Cl (75 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La 20 purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5 → 20%/hexano) dio 2,20 g (8,78 mmol, 93%) del alcohol (8).

25 *terc-Butil-{1-[2-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-etil]-prop-2-inoloxi}-dimetil-silano* (9). Una solución del alcohol 8 (2,20 g, 8,78 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con DMAP (215 mg, 1,8 mmol), TBSCl (1,59 g, 10,5 mmol), y trietilamina (1,8 ml, 13,2 mmol). La reacción se agitó durante 24 h y después se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y la solución combinada de diclorometano se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 4%/hexano) dio 3,06 g (6,4 mmol, 73%) del alcohol protegido (9).

30 *Éster metílico del ácido (3-((1R,3R)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[(E)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-pent-1-enil]-5-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético* (11). Se añadió Cp₂ZrHCl (103 mg, 022,40 mmol) a una solución del alquino 9 (120 mg, 0,33 mmol) en 1 ml de THF. Después de 1 h, el sólido se había disuelto y la solución amarilla resultante se enfrió a -78°C. Se añadió MeLi (0,52 ml, 0,73 mmol, 1,4 M/éter) y la reacción se agitó durante 15 min. Después se añadió 2-tienil CuCNLi (1,46 ml, 0,37 mmol, 0,25 M/THF) y la mezcla se agitó durante 30 min. más. En ese momento, una solución de la enona 10 (109 mg, 0,28 mmol), preparada de acuerdo con la Patente de Estados Unidos N° 6.043.275, incorporada expresamente por referencia en el presente documento, en 5 ml de THF se añadió gota a gota mediante una cánula, aclarando con 0,2 ml de THF. La reacción se agitó durante 2 h y después se interrumpió mediante la adición de NH₄OH concentrado al 10% (ac.)/NH₄Cl saturado (ac.) (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La solución combinada de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexanos → 15%) dio la cetona del título (83 mg, 0,11 mmol, 39%).

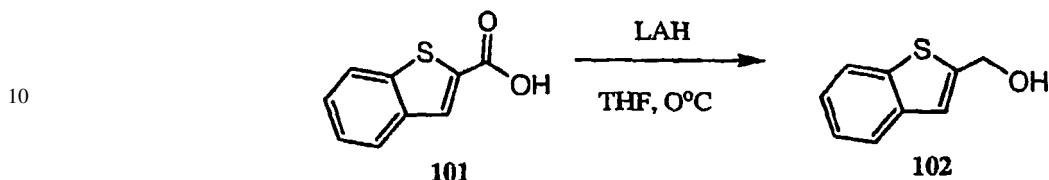
45 *Éster metílico del ácido (3-((1R,4R)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-[(E)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-pent-1-enil]-4-hidroxi-ciclopent-2-enilsulfanil)-propilsulfanil)-acético* (12). Et₃N (0,86 ml, 6,2 mmol) y TBSOTf (0,69 ml, 3,5 mmol) se añadieron a una solución en diclorometano (20 ml) de la cetona 11 (569 mg, 0,75 mmol). Después de 1 h, se añadieron 65 ml de solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml). La solución de diclorometano se lavó con H₂O (50 ml) y después se secó ((Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 8%/hexanos) 50 dio 12 (576 mg, 0,66 mmol, 88%) en forma de un aceite oscuro.

55 *Éster metílico del ácido (3-((R)-2-[(E)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-5-(3-cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-pent-1-enil]-5-oxo-ciclopent-3-enilsulfanil)-propilsulfanil)-acético* (13). Se añadió resina Amberlyst 15 (255 mg) a una solución de enol silano 12 (576 mg, 0,66 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y después se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10%/hexanos → 15%) dio el compuesto del título (131 mg, 0,21 mmol, 28%).

60 *Éster metílico del ácido (3-((1R,3R)-2-[(E)-5-(3-cloro-benzo[d]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-3-metil-5-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil)-acético* (14). Se añadió MeLi (0,57 ml, 0,80 mmol, 1,4 M/éter) a una mezcla a -78°C de CuCN (45 mg, 0,50 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 5 min. a -78°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 10 min. a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió de nuevo a -78°C. En ese momento, una solución de la enona 13 (76 mg, 0,12 mmol) en 0,5 ml de THF se añadió gota a gota mediante una cánula, aclarando con 0,25 ml THF. La reacción se agitó durante 30 min. y después se interrumpió mediante la adición de 10 ml de solución saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se agitó durante 10 min. a temperatura ambiente 65 y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La solución combinada de acetato de etilo se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó.

ES 2 347 808 T3

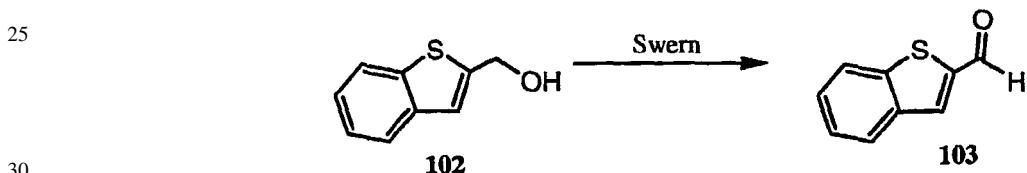
La cetona bruta se disolvió en 3,3 ml de CH₃CN y se añadió HF-piridina (0,54 ml). La reacción se agitó durante 4 h, momento en el que se añadieron 30 ml de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y la solución de diclorometano combinada se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice (acetato de etilo al 35%/hexanos) dio 10 mg de cada uno (0,020 mmol, 5 25%) de los dos diastereómeros C15 del compuesto 14.



15

Se añadió hidruro de litio y aluminio (22,4 mmol, 22,4 ml) a una solución de 101 (2,0 g, 11,2 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. Después de 5 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió MeOH (1 ml) lentamente hasta que no se desprendió gas, seguido de la adición de HCl 1 N. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío, se diluyó en HCl 1 N, y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se secaron sobre una bomba durante 16 horas dando 1,8 g de 102 bruto.

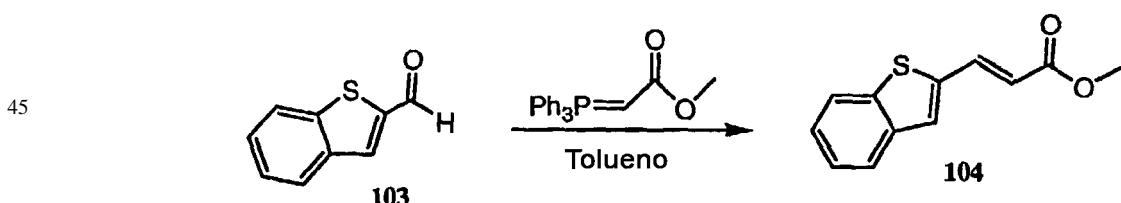
20



35

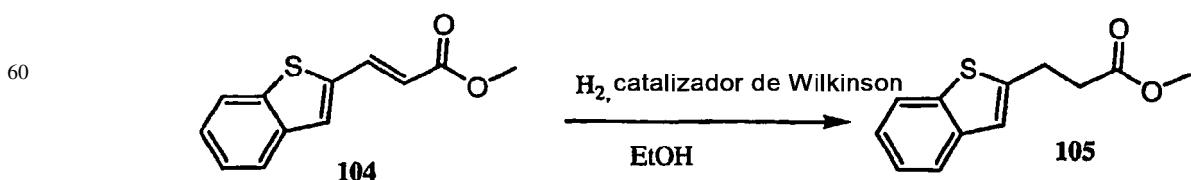
Se añadió dimetilsulfóxido (3,2 ml, 44,8 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (11,2 ml, 22,4 mmol) en DCM (150 ml) a -78°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de 2 bruto (1,8 g) en DCM (50 ml) y se agitó durante 1 hora a -78°C. A la mezcla resultante, se le añadió trietilamina (12,4 ml, 89,6 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100%) dando 1,8 g de 103 puro.

40



55

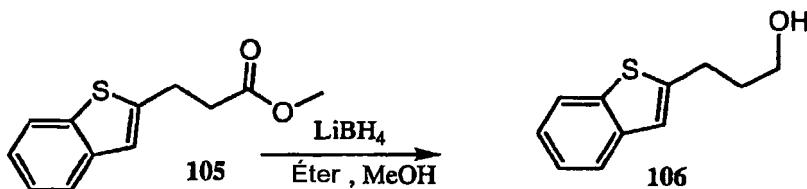
Se añadió (trifenil fosforaniliden)acetato de metilo (8,5 g, 25,3 mmol) a una solución de 3 (2,1 g, 12,9 mmol) en tolueno (200 ml). Después de 2 días a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se cargó en un paquete de gel de sílice en un filtro de aspiración y se lavó con un disolvente (8/1: hexano/EtOAc). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío dando 3,0 g de 104.



ES 2 347 808 T3

Se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio (1,2 g, 1,3 mmol) a una solución de 104 (3,0 g, 0,013 mol) en EtOH (100 ml). La mezcla se cargó con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc) dando 3,0 g de 105.

5

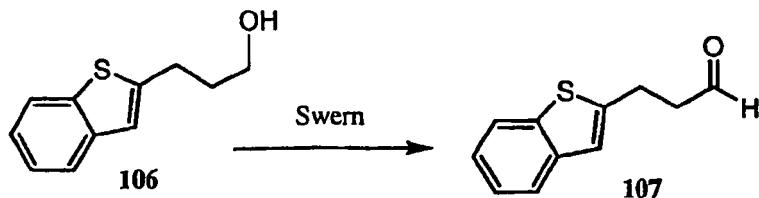


15

Se añadió borohidruro de litio (0,57 g, 0,026 mol) a una solución de 105 (3,0 g, 0,013 mol) en éter (100 ml) a 0°C, seguido de la adición de MeOH (0,83 g, 0,026 mol). La mezcla se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Después de que CCF indicara que no había materiales de partida, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa de NaOH gota a gota. Después de 1 hora de agitación, la mezcla se combinó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100%) dando 2,5 g de 106.

20

25



30

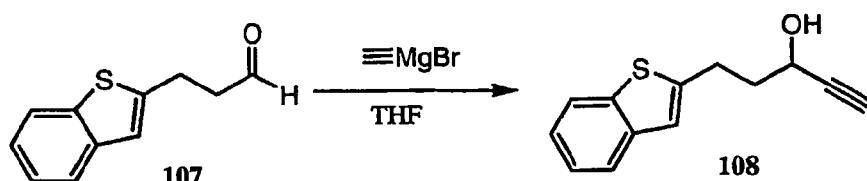
35

40

45

50

Se añadió dimetilsulfóxido (3,7 ml, 52 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (13 ml, 26 mmol) en DCM (150 ml) a -78°C. Después de 5 minutos, se añadió una solución de 106 (2,5 g, 13 mmol) en DCM (40 ml) y se agitó durante 1 hora a -78°C. Después de la adición de trietilamina (10,5 g, 110 mmol), la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en NaHCO_3 saturado, y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100%) dando 2,6 g de 107.



55

Se añadió bromuro de etinilmagnesio (54,7 ml, 27,2 mmol) a una solución de 7 (1,3 g, 6,8 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas, se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró al vacío. El producto bruto se diluyó con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron al vacío dando 108 bruto.

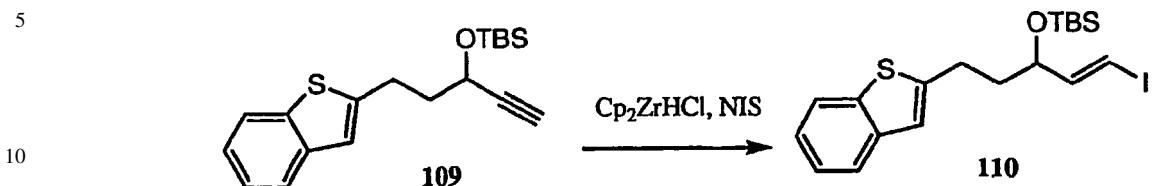
60

65

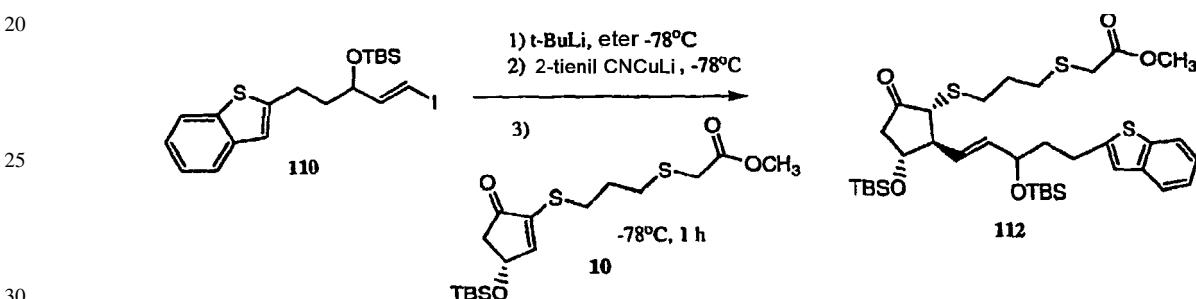


ES 2 347 808 T3

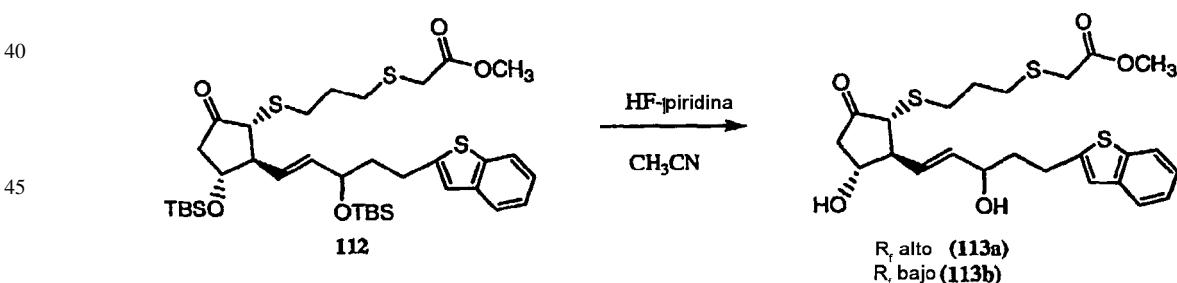
Se añadió terc-butildimetiltrifluorometanosulfonato (5,4 g, 20,4 mmol) a una mezcla de 108 bruto y trietilamina (4,1 g, 40,8 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ y el disolvente se retiró al vacío. Cromatografía en columna ultrarrápida (hexano al 100% → 2/1 :hexano/DCM) dio 2,2 g de 109.



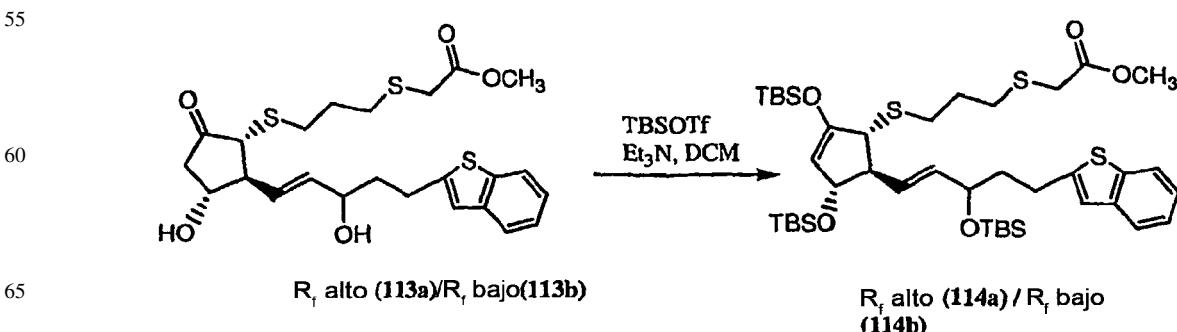
Se añadió hidruro de cloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (2,1 g, 8,2 mmol) a una solución de 109 (2,2 g, 6,8 mmol) en DCM (100 ml). Después de 20 minutos, se añadió N-yodosuccinimida (1,8 g, 8,2 mol) y se agitó durante 30 minutos más. Después, la mezcla se concentró al vacío (~ 10 ml de disolvente) y se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (hexano al 100%). El producto concentrado se diluyó con hexano, se lavó con bisulfito sódico (x2), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano al 100%) dando 1,5 g de 110.



Se añadió terc-butil litio (1,62 mmol, 0,95 ml) a una solución de 110 (370 mg, 0,81 mmol) en éter (2 ml) a -78°C. Después de 30 min, 2-tienilcianocuprato de litio (0,94 mmol, 3,76 ml) se añadió a la mezcla y se agitó durante 30 minutos, punto en el cual, una solución de 10 (310 mg, 0,78 mmol) en éter (1 ml) se añadió a la mezcla. Después de agitar durante una hora a -78°C, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc) dando 250 mg de 112.

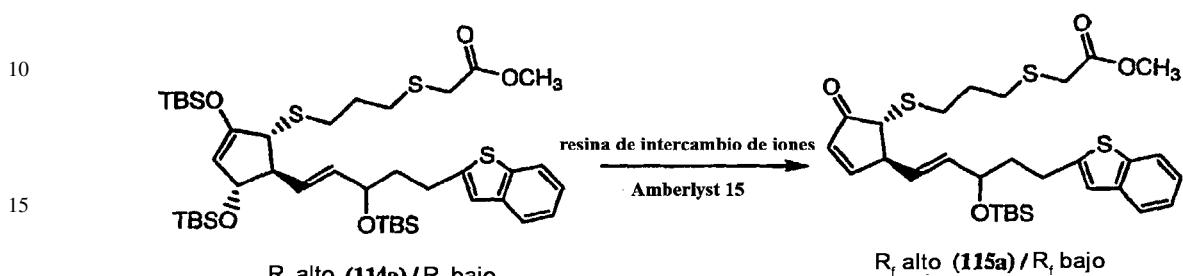


50 Se añadió HF-piridina (340 ul) a una solución de 112 (250 mg, 0,34 mmol) en MeCN (3 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío, y se purificaron por CCF preparativa (gel de sílice Whatman PK6F de 60 Å", 1000 um, MeOH al 2%/DCM).

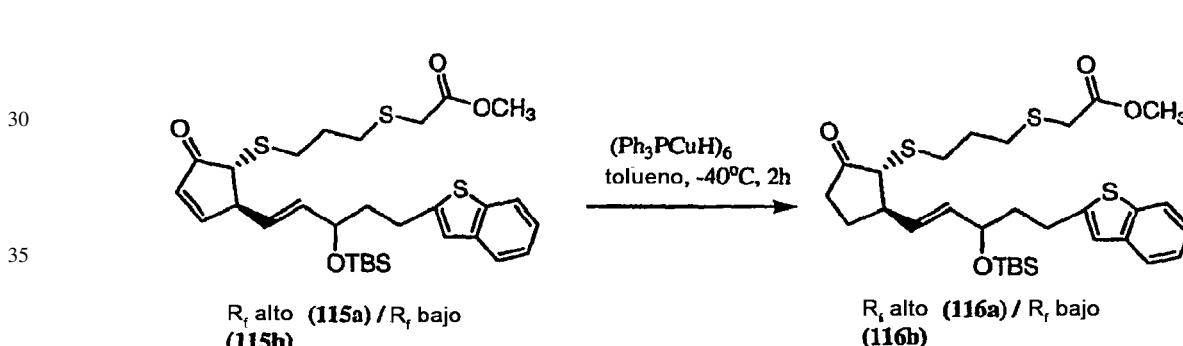


ES 2 347 808 T3

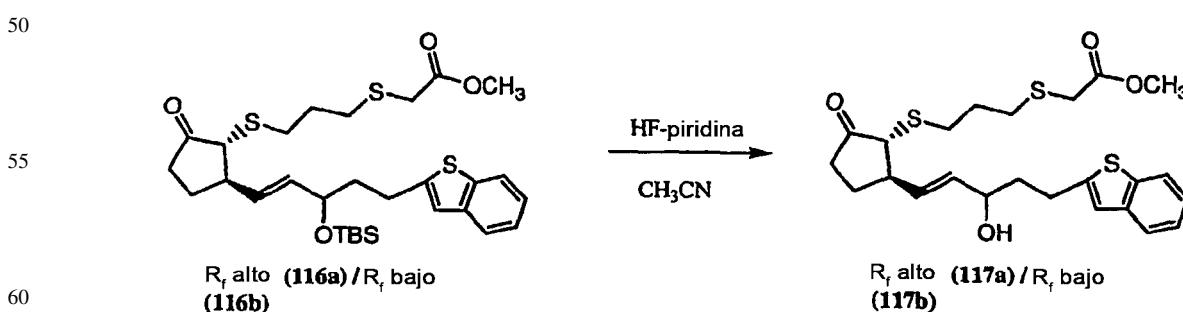
Se añadió terc-butildimetil trifluorometanosulfonato (94 mg, 0,35 mmol) a una mezcla de 113a (44 mg, 0,089 mmol) y trietilamina (71 mg, 0,71 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 3%/Hexano) dando 33 mg de 114a.



Se añadió Amberlyst a una solución de 114a (33 mg, 0,039 mmol) en DCM (3 ml). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc → 4/1 : hexano/EtOAc) dando 9,0 mg de 115a.



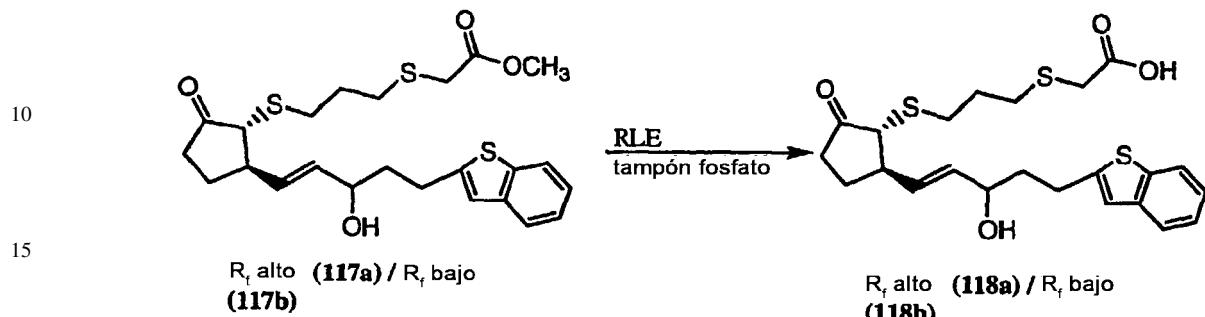
Una solución de 115a (9,0 mg, 0,015 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió a una solución de reactivo de Stryker (45 mg, 0,023 mmol) en tolueno (5 ml) a -40°C. Después de agitar durante 2 horas a -40°C, la mezcla se inactivó con NH₄OH/NH₄Cl (1/1) y se agitó durante 30 minutos hasta que se convirtió en una solución azul. La mezcla se extrajo con EtOAc (x1) + DCM (x2), y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc → 4/1 : hexano/EtOAc) dando 7,5 mg de 116a.



ES 2 347 808 T3

Se añadió HF-piridina (13 ul) a una solución de 116a (7,5 mg, 0,013 mmol) en MeCN (2 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío, se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (4/1 : hexano/EtOAc → 2/3 : hexano/EtOAc) dando 3,8 mg de 117a.

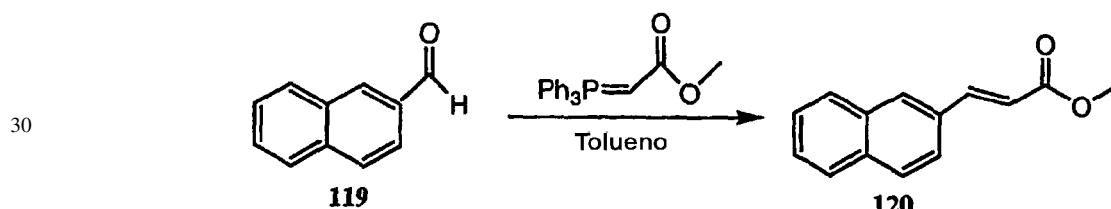
5



20

Se añadió esterasa de hígado de conejo (3,0 mg, 300 μmol) a una solución de 117a (3,0 mg, 0,0062 mmol) en tampón fosfato/MeCN (1,5 ml/0,2 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (2/1 : EtOAc/hexano → EtOAc al 100%) dando 1,6 mg de 118a.

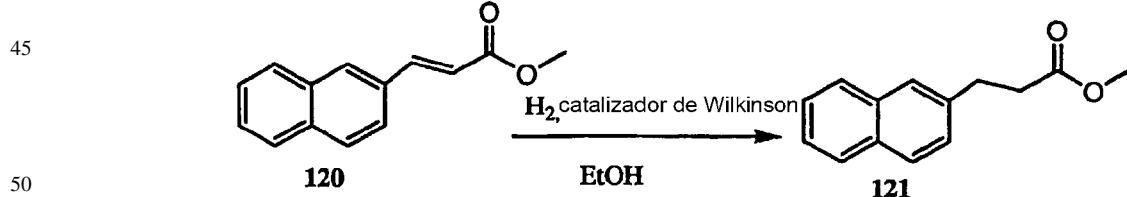
25



35

Se añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (8,5 g, 25,6 mmol) a una solución de 119 (2,1 g, 12,8 mmol) en tolueno (200 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se cargó en un paquete de gel de sílice en el filtro de aspiración y se lavó con un disolvente (8/1: hexano/EtOAc). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío dando 2,7 g de 120.

40



55

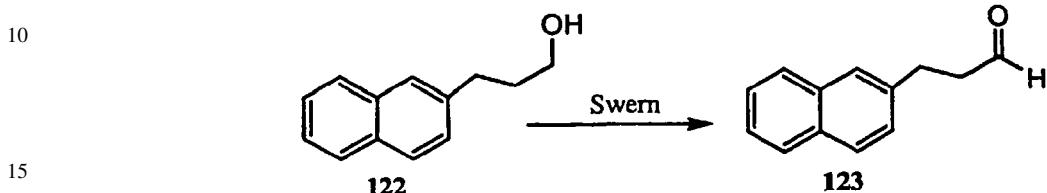
Se añadió clorotris(trifenilfosfina)rodio (1,1 g, 1,2 mmol) a una solución de 120 (2,7 g, 0,012 mol) en EtOH (100 ml). La mezcla se cargó con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después, la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc) dando 2,7 g de 121.

60

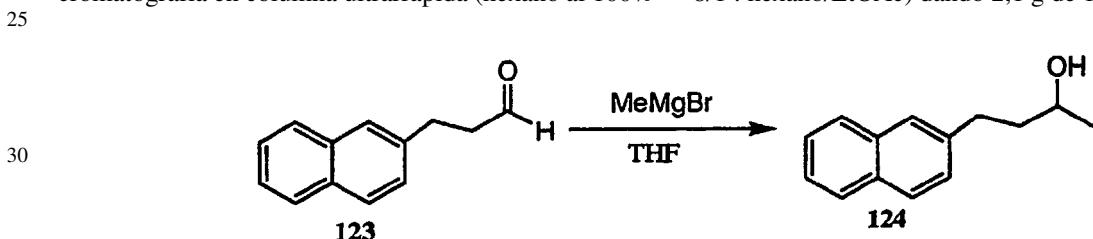


ES 2 347 808 T3

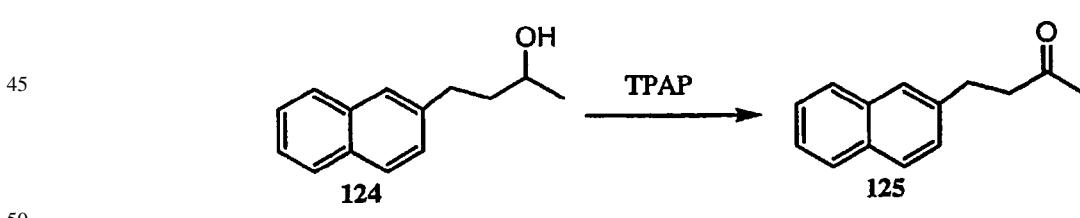
Se añadió borohidruro de litio (0,77 g, 0,035 mol) a una solución de 121 (2,7 g, 0,012 mol) en éter (200 ml) a 0°C, seguido de la adición de MeOH (1,1 g, 0,035 mol). La mezcla se calentó después a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de que CCF indicara que no había materiales de partida, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución acuosa de NaOH gota a gota. Después de 1 hora de agitación, la mezcla se combinó con salmuera y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100% → 1/1 : DCM/EtOAc) dando 2,3 g de 122.



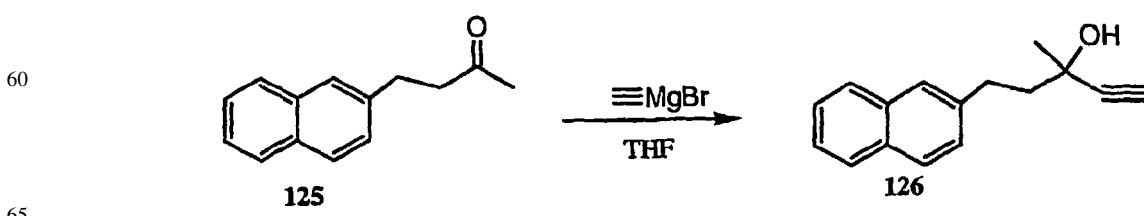
20 Se añadió dimetilsulfóxido (3,5 ml, 49 mmol) gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (12 ml, 24 mmol) en DCM (150 ml) a -78°C. Después de 5 minutos, una solución de 122 (2,3 g, 12 mmol) en DCM (40 ml) se añadió y se agitó durante 1 hora a -78°C. Después de la adición de trietilamina (9,9 g, 98 mmol), la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en NaHCO_3 saturado, y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano al 100% → 8/1 : hexano/EtOAc) dando 2,1 g de 123.



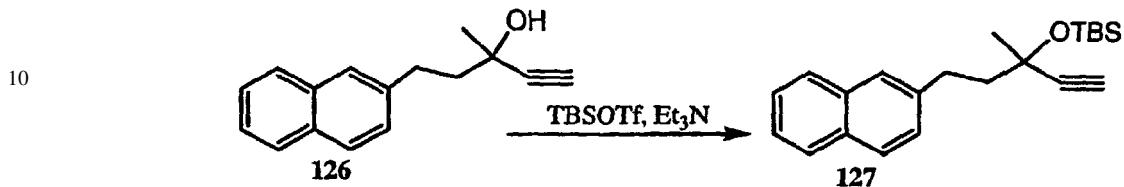
35 Se añadió bromuro de metilmagnesio (31,7 ml, 44,4 mmol) a una solución de 123 (2,1 g, 11 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró al vacío. El producto bruto se diluyó con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (4/1 : hexano/EtOAc) dando 1,9 g de 124.



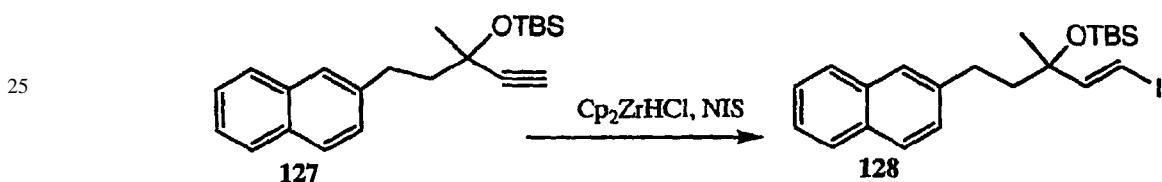
55 Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (130 mg, 0,37 mmol) a una mezcla de 124 (760 mg, 3,7 mmol), óxido de N-morfolina (1,1 g, 9 mmol), y tamiz de 4 A" (760 mg) en DCM (50 ml). Después de 1 hora, la mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM al 100%) dando 710 mg de 125.



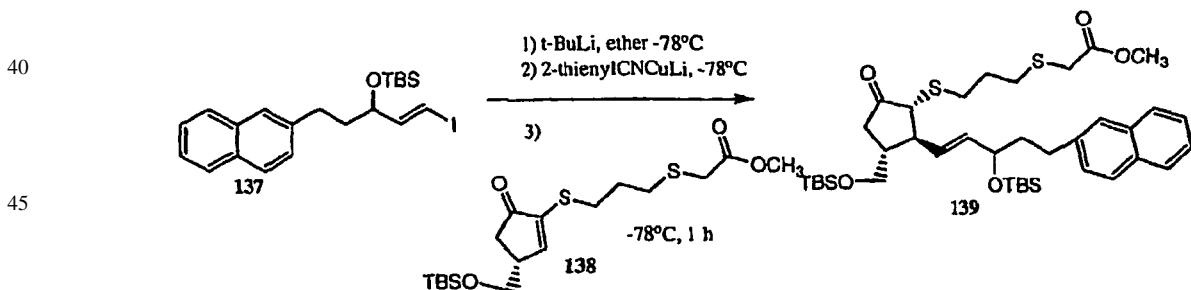
Se añadió bromuro de etinilmagnesio (28 ml, 14 mmol) a una solución de 125 (710 mg, 3,5 mmol) en THF (50 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró al vacío. El producto bruto se diluyó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (1/1 : DCM/Hexano) dando 720 mg de 126.



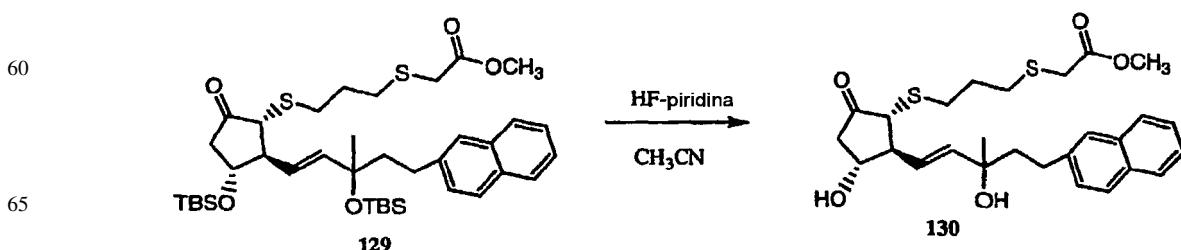
Se añadió terc-butildimetiltrifluorometanosulfonato (3,3 g, 12 mmol) a una mezcla de 126 (720 mg, 3,1 mmol) y trietilamina (2,4 g, 24 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano al 100% → 2/1 : hexano/DCM) dando 1,0 g de 127.



Se añadió hidruro de cloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (1,1 g, 4,4 mmol) a una solución de 127 (1,0 g, 2,9 mmol) en DCM (40 ml). Después de 20 minutos, se añadió N-yodosuccinimida (980 mg, 4,4 mol) y se agitó durante 1 hora más. Después, la mezcla se concentró al vacío (~5 ml de disolvente) y se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (hexano al 100%). El producto concentrado se diluyó con hexano, se lavó con bisulfito sódico (x2), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano al 100%) dando 1,1 g de 128.



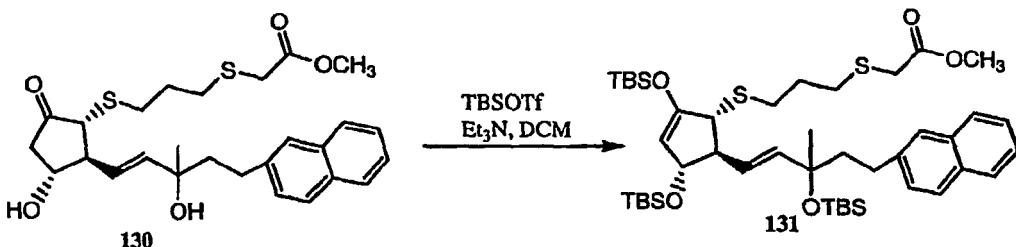
Se añadió terc-butillitio (1,3 ml, 2,2 mmol) a una solución de 128 (510 mg, 1,1 mmol) en éter(2 ml) a -78°C. Después de 30 min, se añadió 2-tienilcianocuprato de litio (1,3 mmol, 5,2 mmol) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos, punto en el cual, una solución de 10 (310 mg, 0,78 mmol) en éter (1 ml) se añadió a la mezcla. Después de agitar durante una hora a -78°C, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc) dando 342 mg de 129.



ES 2 347 808 T3

Se añadió HF-piridina (470 ul) a una solución de 129 (340 mg, 0,47 mmol) en MeCN (3 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con CuSO₄ acuoso saturado, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (1/1: hexano/EtOAc) dando 90 mg de 130.

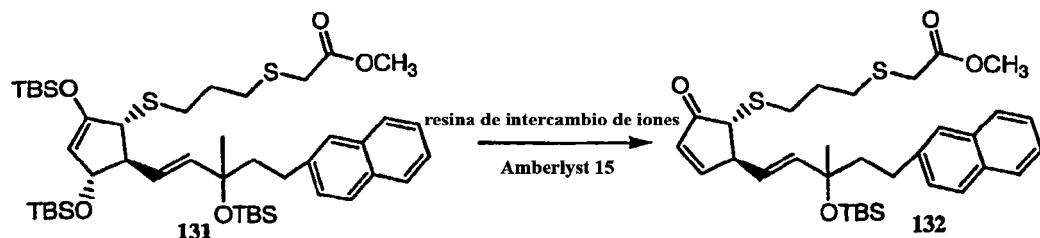
5



15

Se añadió terc-butildimetil trifluorometanosulfonato (190 mg, 0,72 mmol) a una mezcla de 130 (90 mg, 0,18 mmol) y trietilamina (145 mg, 1,4 mmol) en DCM (5 ml) a 0°C. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 20 salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 3%/DCM) dando 60 mg de 131.

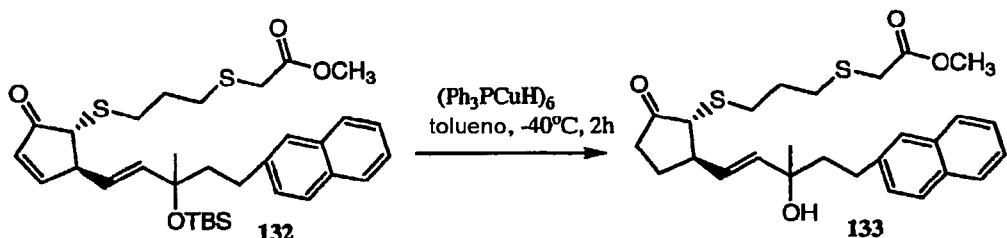
20



35

Se añadió Amberlyst a una solución de 131 (60 mg, 0,071 mmol) en DCM (3 ml). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc → 4/1 : hexano/EtOAc) dando 23 mg de 132.

40

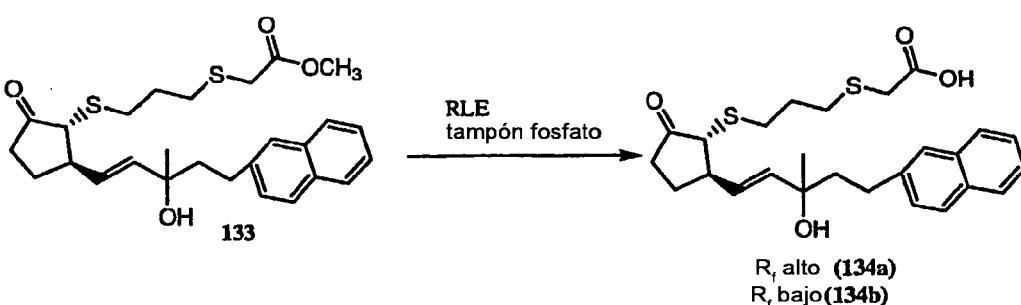


45

Una solución de 132 (23 mg, 0,039 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió a una solución de reactivo de Stryker (114 mg, 0,058 mmol) en tolueno (10 ml) a -40°C. Después de agitar durante 2 horas a -40°C, la mezcla se inactivó con 50 NH₄OH/NH₄Cl (1/1) y se agitó durante 30 minutos hasta que se convirtió en una solución azul. La mezcla se extrajo con EtOAc (x1) + DCM (x2), y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc → 4/1 : hexano/EtOAc) dando 14 mg de 133.

55

60

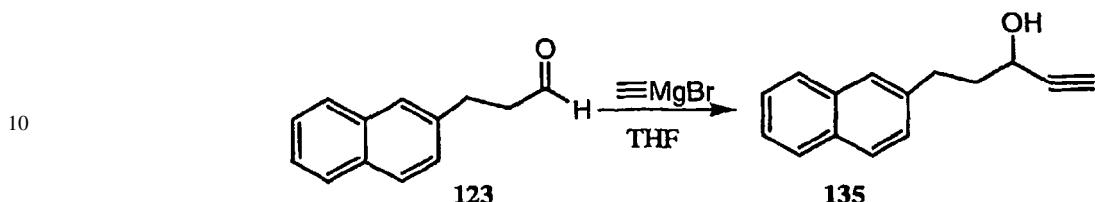


65

ES 2 347 808 T3

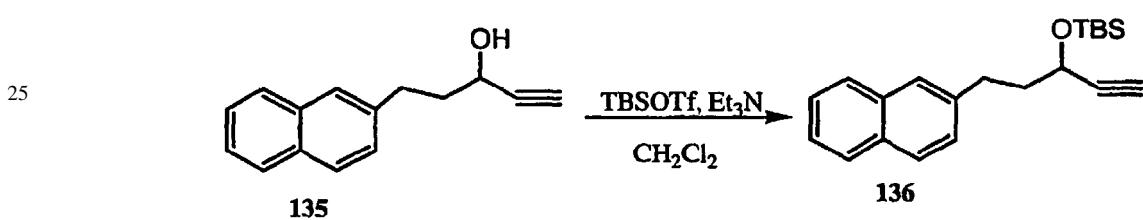
Se añadió esterasa de hígado de conejo (5,7 mg, 570 μ mol) a una solución de 133 (5,7 mg, 0,012 mmol) en tampón fosfato/MeCN (2,7 ml/0,3 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (2/1 : EtOAc/hexano \rightarrow EtOAc al 100%) dando 1,0 mg de 134a y 2,5 mg de 134b.

5



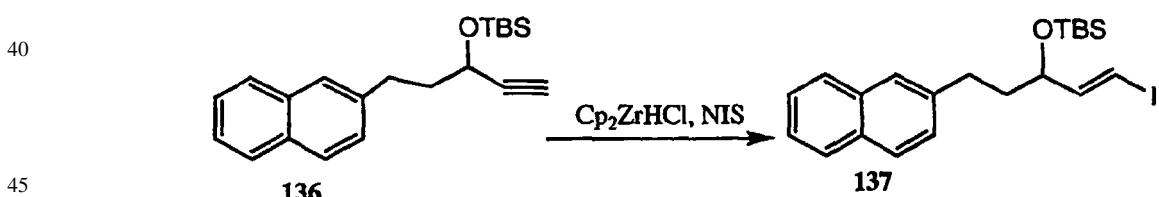
Se añadió bromuro de etinilmagnesio (54,7 ml, 27,2 mmol) a una solución de 123 (3,3 g, 17,7 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró al vacío. El producto bruto se diluyó con NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (4/1 : hexano/EtOAc) dando 2,67 g de 135.

20



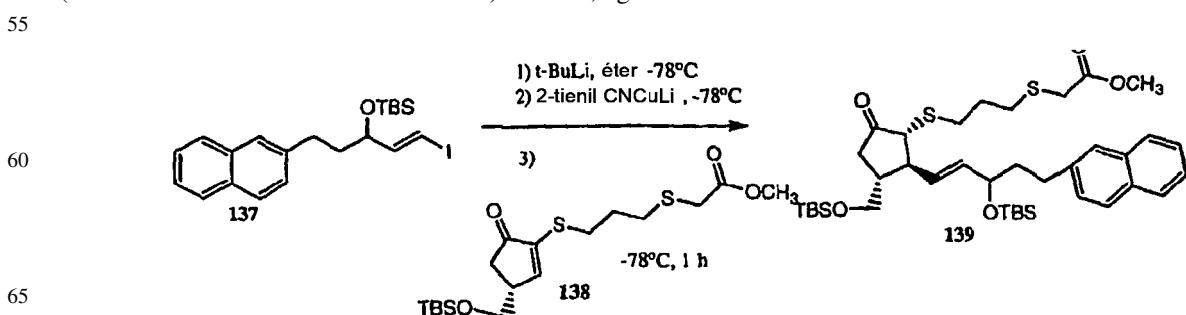
Se añadió terc-butildimetiltrifluorometanosulfonato (3,1 g, 11,8 mmol) a una mezcla de 135 (1,3 g, 5,9 mmol) y trietilamina (2,4 g, 23,6 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ y el disolvente se retiró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (2/1 : hexano/DCM) dio 1,87 g de 136.

35



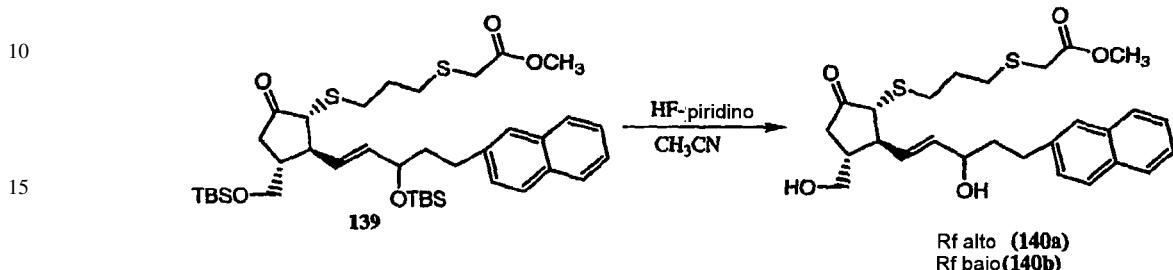
Se añadió/hidruro de cloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (2,2 g, 8,6 mmol) a una solución de 136 (1,9 g, 5,7 mmol) en DCM (100 ml). Después de 20 minutos, se añadió N-yodosuccinimida (1,9 g, 8,6 mol) y se agitó durante 30 minutos más. Después, la mezcla se concentró al vacío (~10 ml de disolvente) y se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (hexano al 100%). El producto concentrado se diluyó con hexano, se lavó con bisulfito sódico (x2), salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano al 100% \rightarrow DCM al 1%/hexano) dando 1,7 g de 137.

50

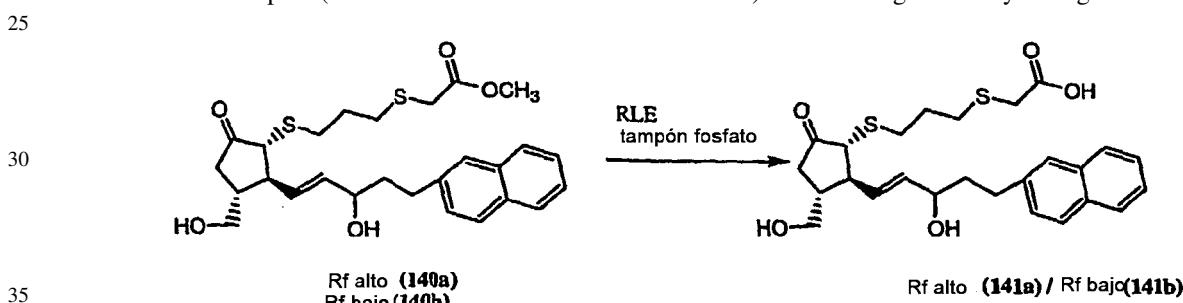


ES 2 347 808 T3

- Se añadió terc-butillitio (1,7 ml, 2,8 mmol) a una solución de 137 (595 mg, 1,4 mmol) en éter (2 ml) a -78°C. Después de 30 min, se añadió 2-tienilcianocuprato de litio (6,7 ml, 1,7 mmol) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos, punto en el cual, una solución de 138 (300 mg, 0,74 mmol) en éter (1 ml) se añadió a la mezcla. Después de agitar durante una hora a -78°C, la mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x 3).
- 5 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (9/1 : hexano/EtOAc) dando 230 mg de 139.



- 20 Se añadió HF-piridina (315 μl) a una solución de 139 (230 mg, 0,315 mmol) en MeCN (5 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (3/1 : EtOAc/Hexano → EtOAc al 100%) dando 57 mg de 140a y 50 mg de 140b.



- 40 Se añadió esterasa de hígado de conejo (1,2 mg, 120 μmol) a una solución de 140a (35 mg, 0,069 mmol) en tampón fosfato/MeCN (1,5 ml/0,5 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se cargó en una columna de cromatografía ultrarrápida (5% MeOH/EtOAc) dando 15 mg de 141a.

45

50

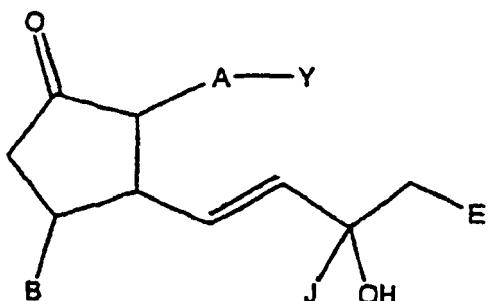
55

60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general:

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

Y es un ácido carboxílico o un éster del mismo que comprende de 0 a 12 átomos de carbono;

25

A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}_2-$;

B es hidrógeno o $-\text{CH}_2\text{OH}$;

25

J es H o CH_3 ; y

E es $-\text{CH}_2\text{R}$ o $-\text{R}$ en la que R es naftilo, benzotienilo o fenilo.

30

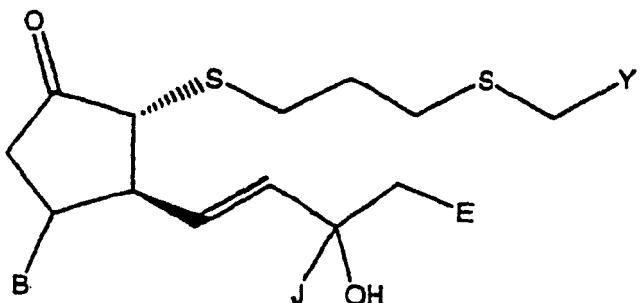
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es H.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es CH_2OH .

35

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula general:

40



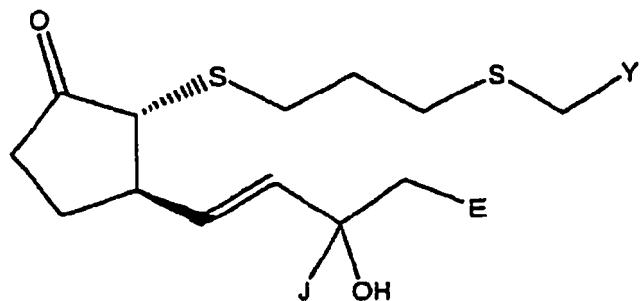
45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la fórmula general :

55



60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 347 808 T3

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que J es H.
7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que J es H.
- 5 8. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre el grupo constituido por
ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-3-metil-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 10 ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
acético {3-[(1R,2R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 15 éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 20 éster metílico del ácido {3-[(1R,R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-3-hidroximetil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 25 éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-3-hidroximetil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 30 ácido {3-[(1R,2S,3R)-2-((E)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxi-pent-1-enil)-3-hidroximetil-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 35 ácido {3-[(1R-2R)-2-((E)-3-hidroxi-3-metil-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
éster metílico del ácido {3-((1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil)-propilsulfanil}-acético;
- 40 éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 45 ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-Hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 50 éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 55 ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 60 éster metílico del ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;
- 65 ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ES 2 347 808 T3

éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

5 éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

10 éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

15 ácido {3-[(1R,2S,3R)-3-hidroximetil-2-((E)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

éster isopropílico del ácido {3-[3-hidroximetil-2-(3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

20 ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-naftalen-2-il-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

éster metílico del ácido {3-[(1R,2R)-2-((E)-3-hidroxi-4-naftalen-2-il-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

25 ácido {3-[2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3-hidroxi-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético;

ácido {3-[2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3-hidroxi-but-1-enil)-5-oxo-ciclopentilsulfanil]-propilsulfanil}-acético ácido; y

30 éster metílico del ácido (3-{(1R,3R)2-[(E)-5-(3-Cloro-benzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-3-metil-5-oxo-ciclopentilsulfanil}-propilsulfanil)-acético,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 9. Un líquido que comprende un compuesto, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

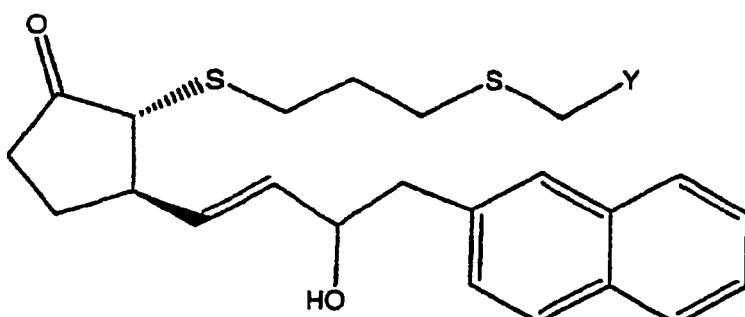
10. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para administrar a un mamífero en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

40 11. Un producto farmacéutico, que comprende un recipiente adaptado para distribuir un compuesto en un líquido oftálmico desde dicho recipiente de forma medida; siendo dicho compuesto un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que J es H.

45 13. El compuesto de la reivindicación 6, en el que E es naftilo.

14. El compuesto de la reivindicación 13, que tiene la fórmula general:

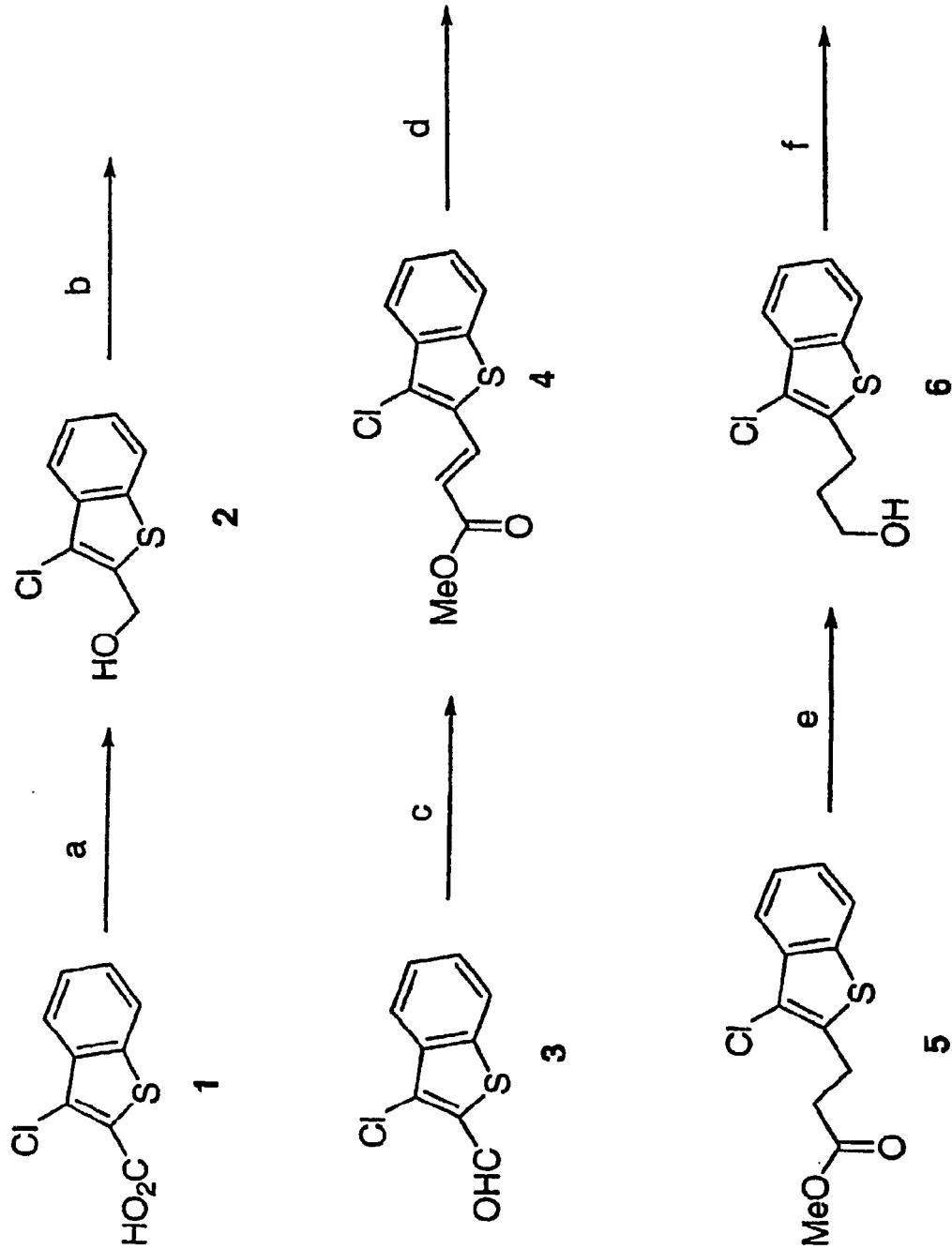


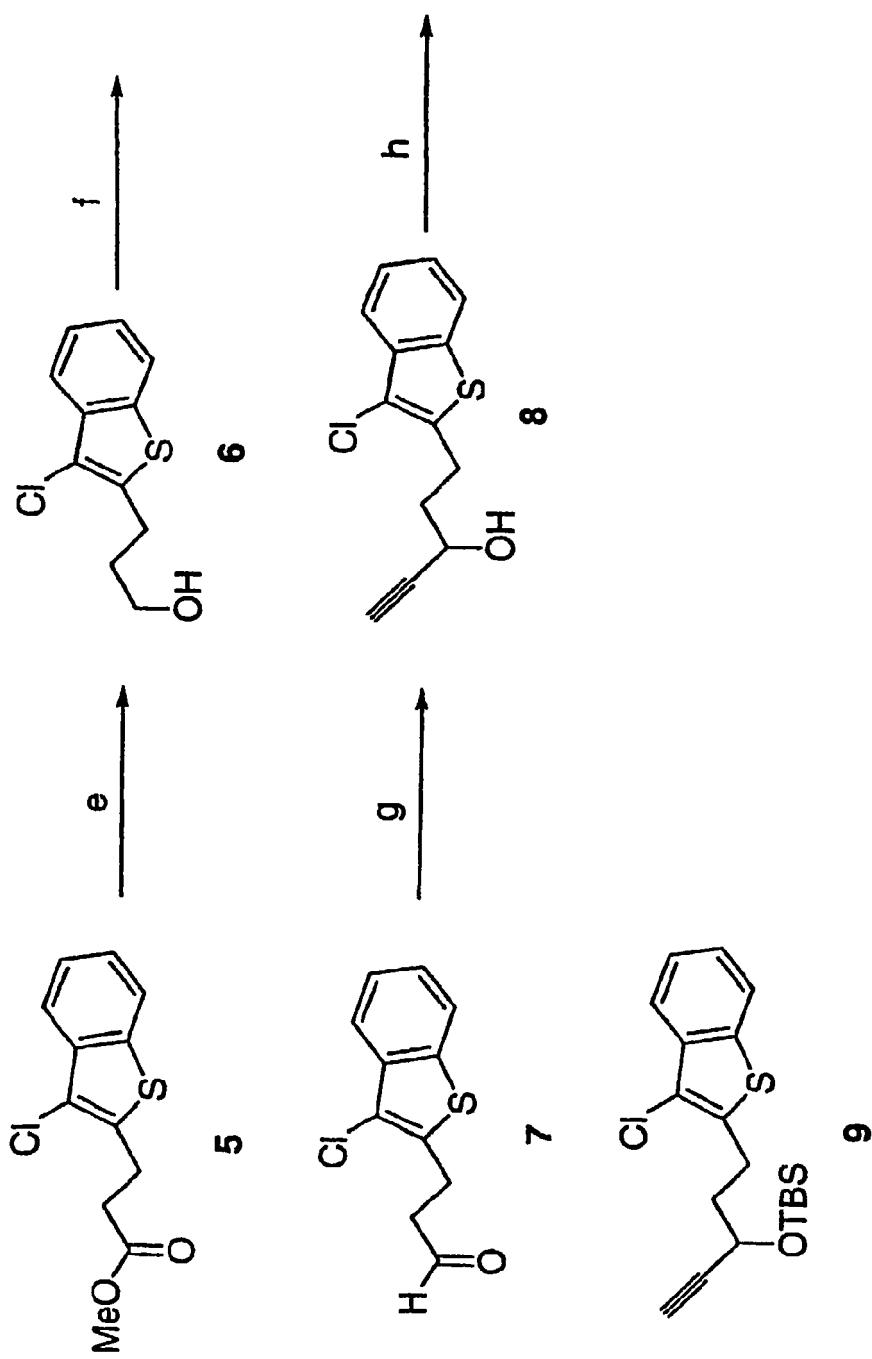
60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

15. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para administración a un mamífero que padece una enfermedad inflamatoria del intestino para el tratamiento de dicha enfermedad.

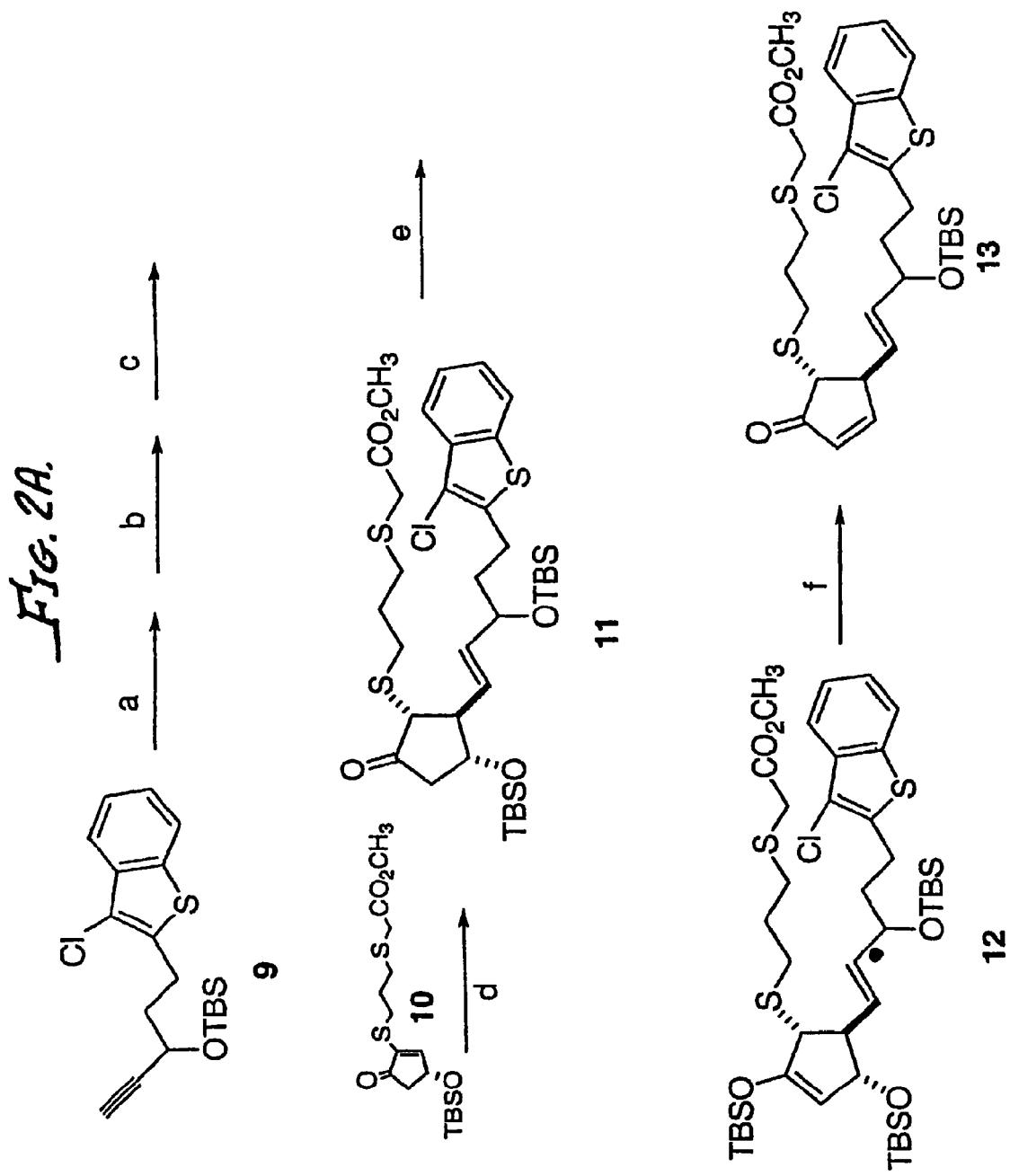
FIG. 1A.

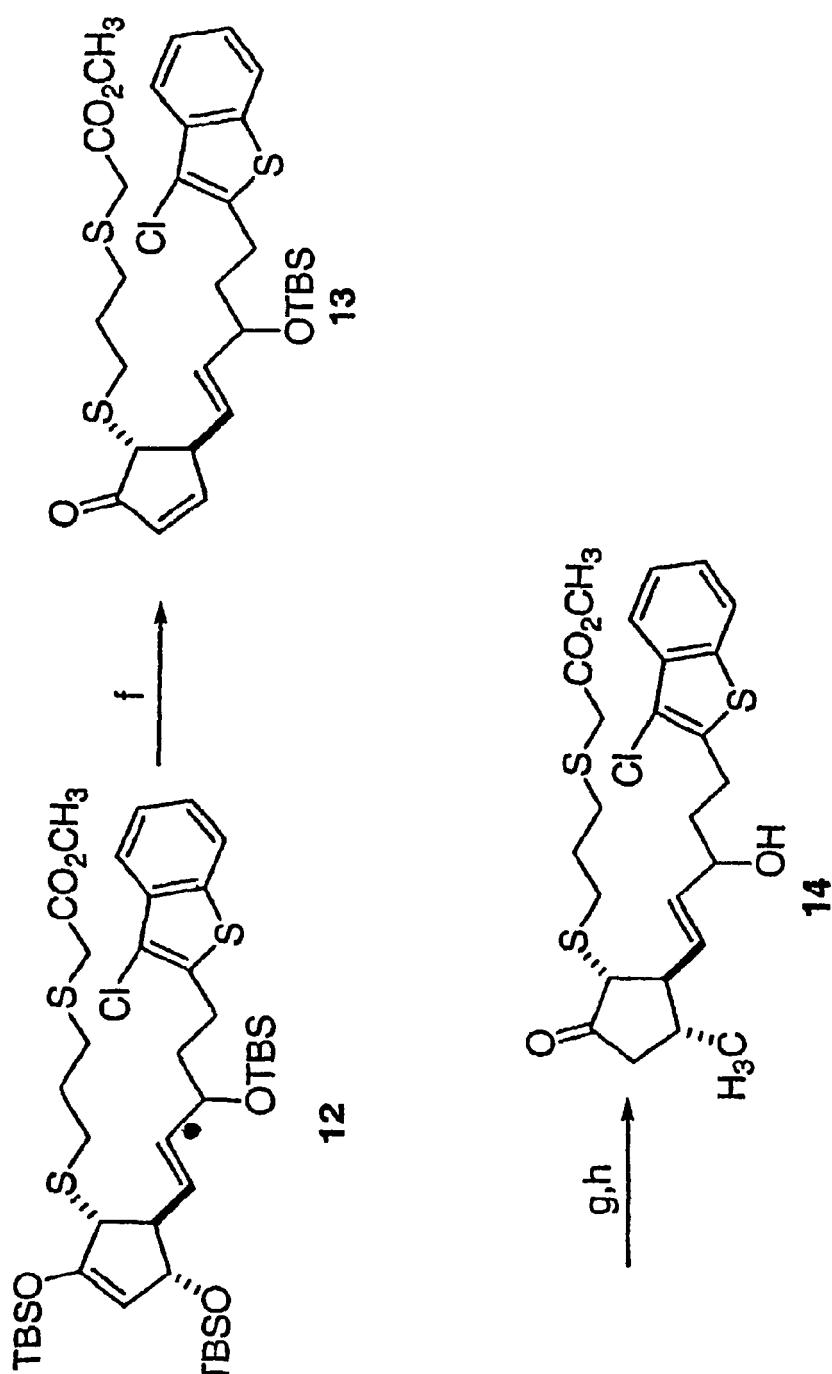




(a) LiAlH_4 ; (b) TPAP, NMO; (c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$; (d) $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}, \text{H}_2$; (e) LiBH_4 ; (f) Swern [O]; (g) bromuro de etinilmagnesio ; (h) TBSCl , DMAP , Et_3N .

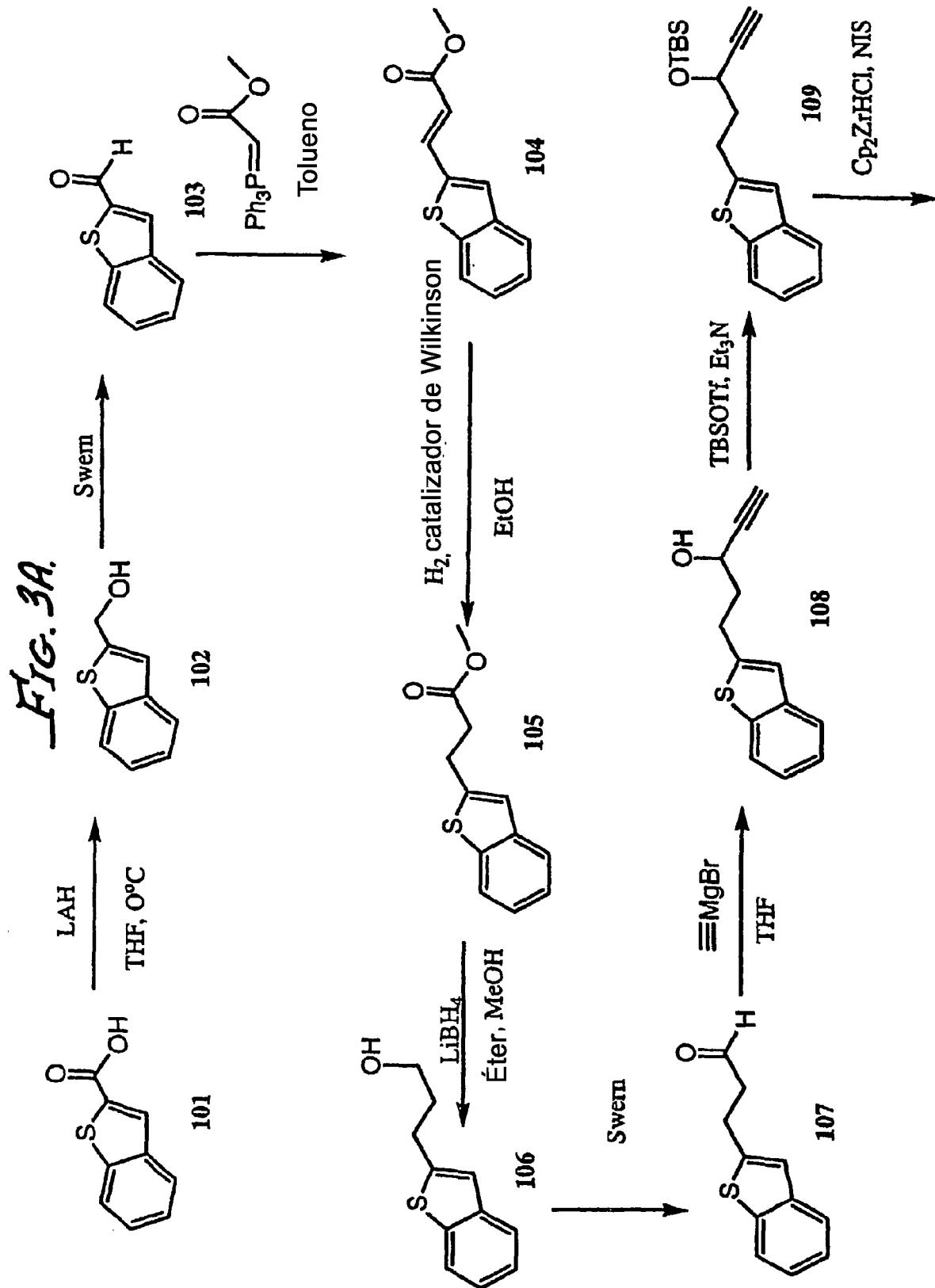
FIG. 2A.





(a) Cp_2ZrHCl , THF; (b) MeLi , Et_2O -78 °C; (c) 2-tienil CuCNLi , THF -78 °C;
 (d) enona, THF -78 °C; (e) TBSOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 ; (f) Amberlyst 15; (g) MeLi , CuCN ; (h)
 HF -piridina, CH_3CN .

Fig. 2B.



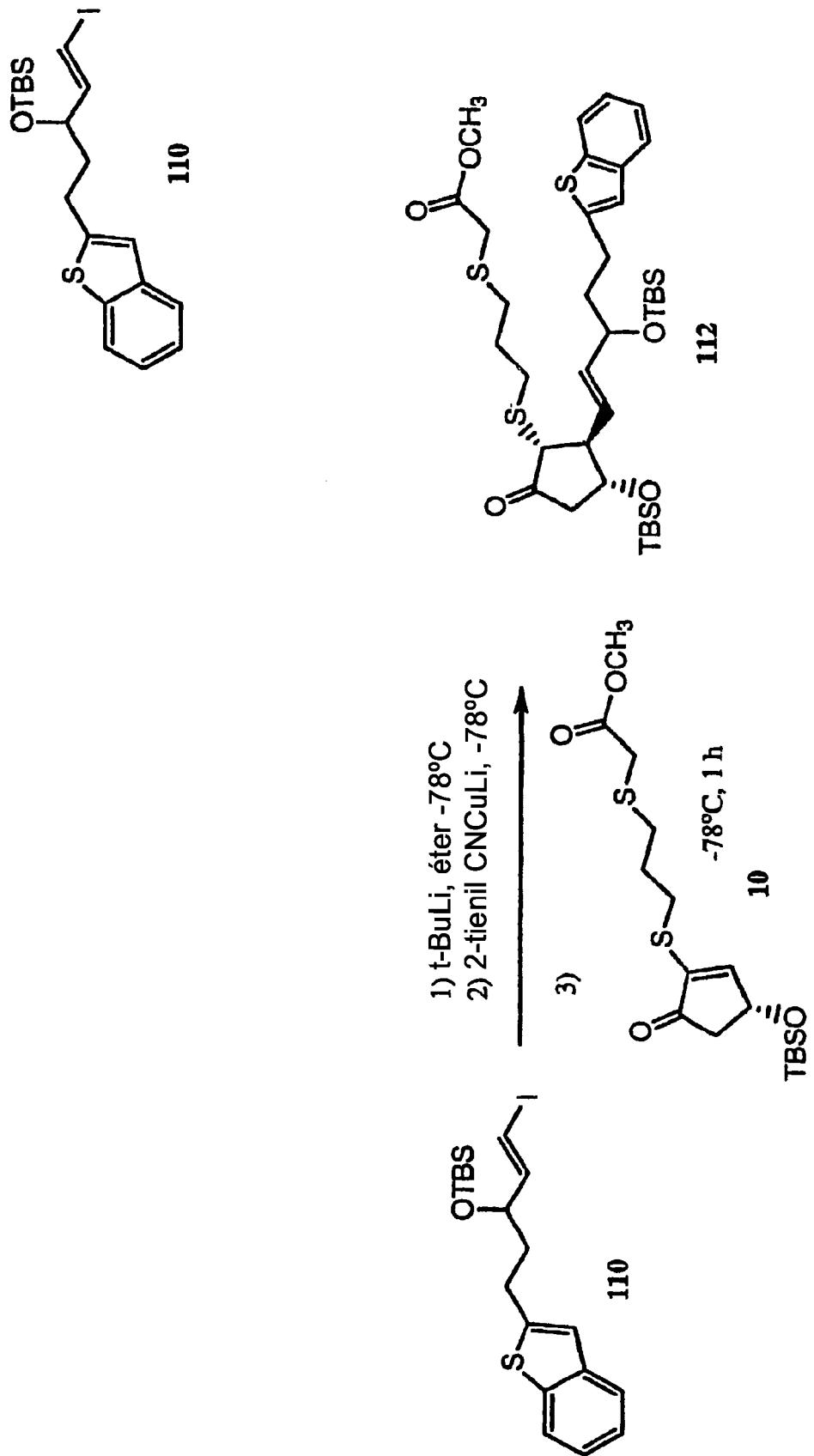
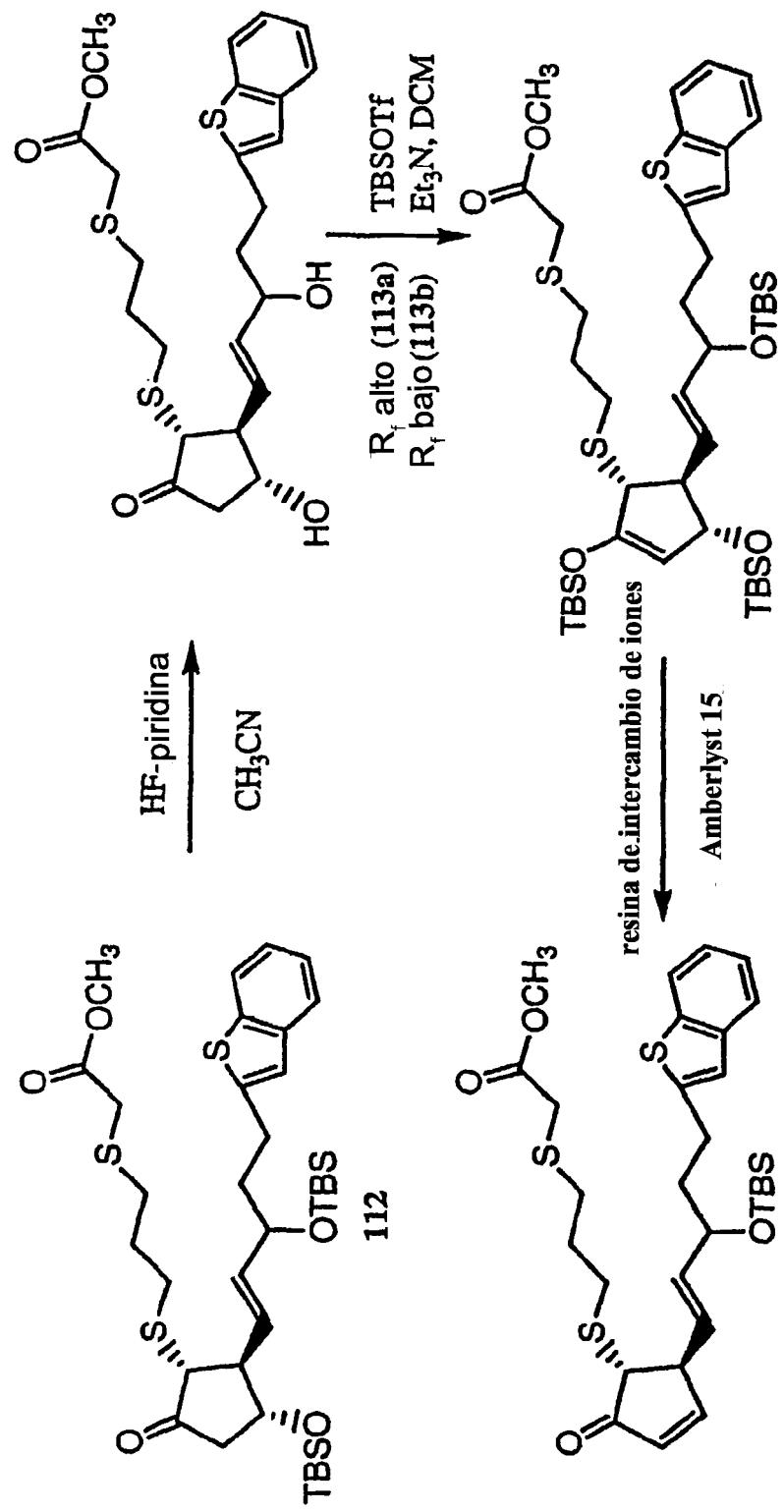
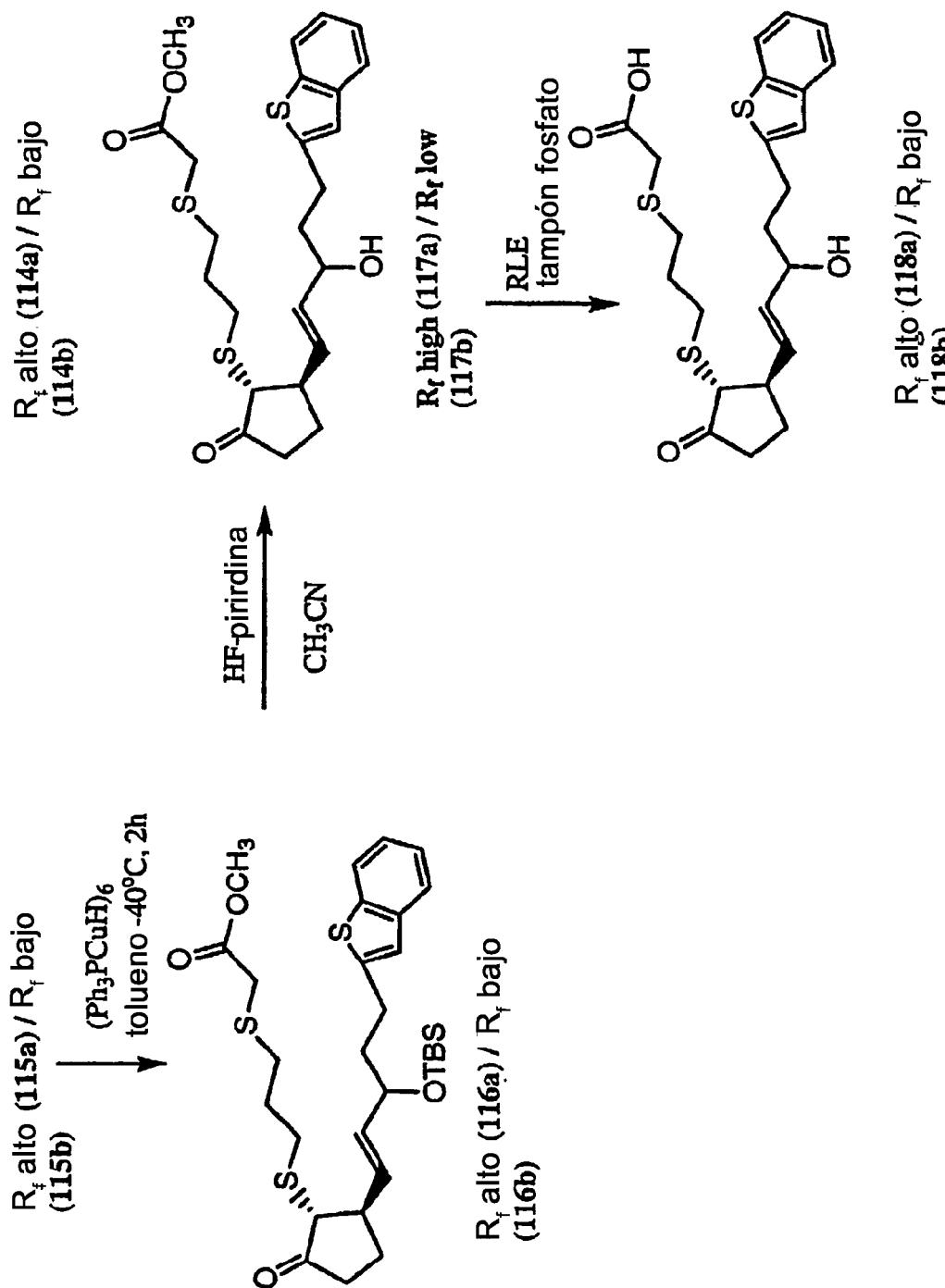
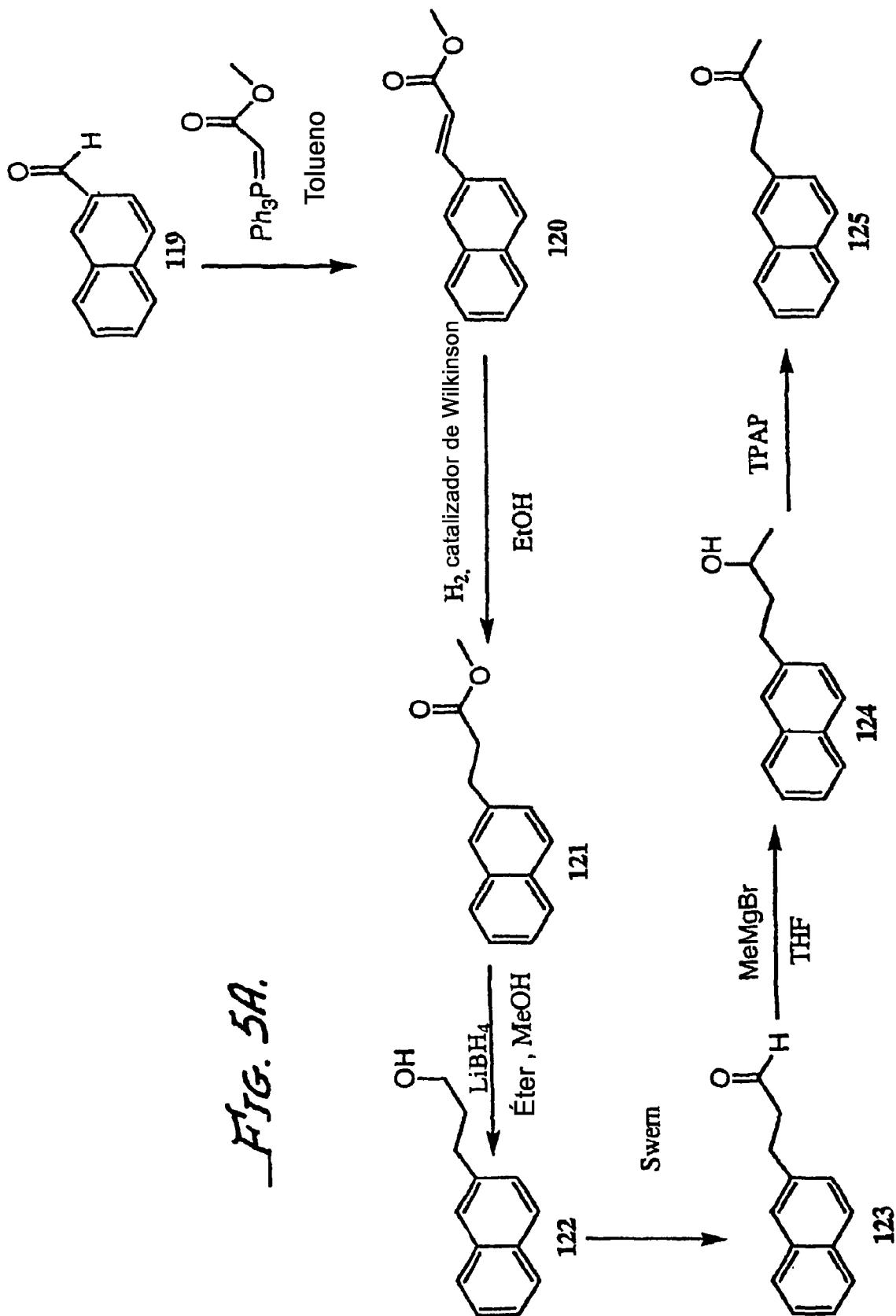
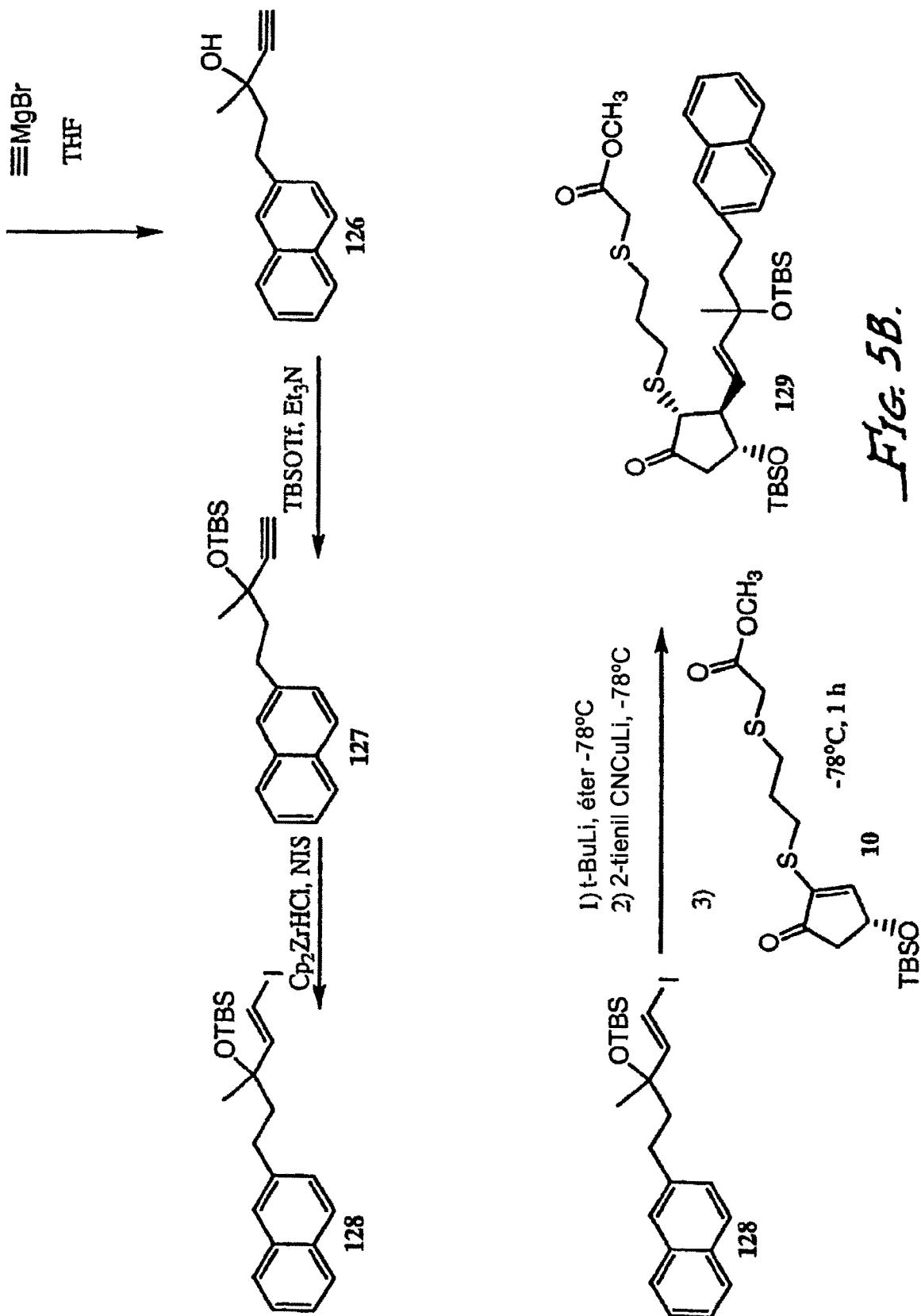


FIG. A.







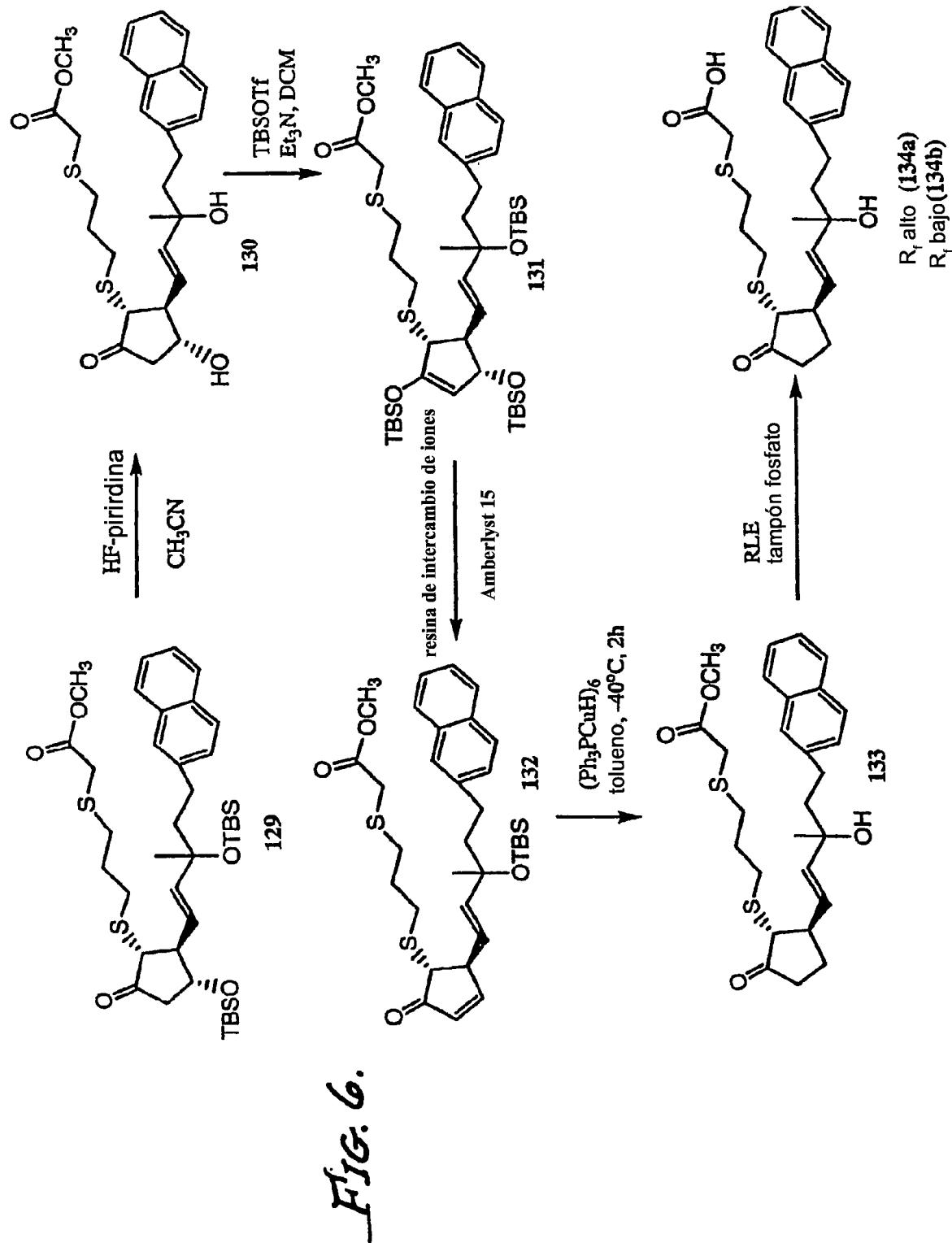
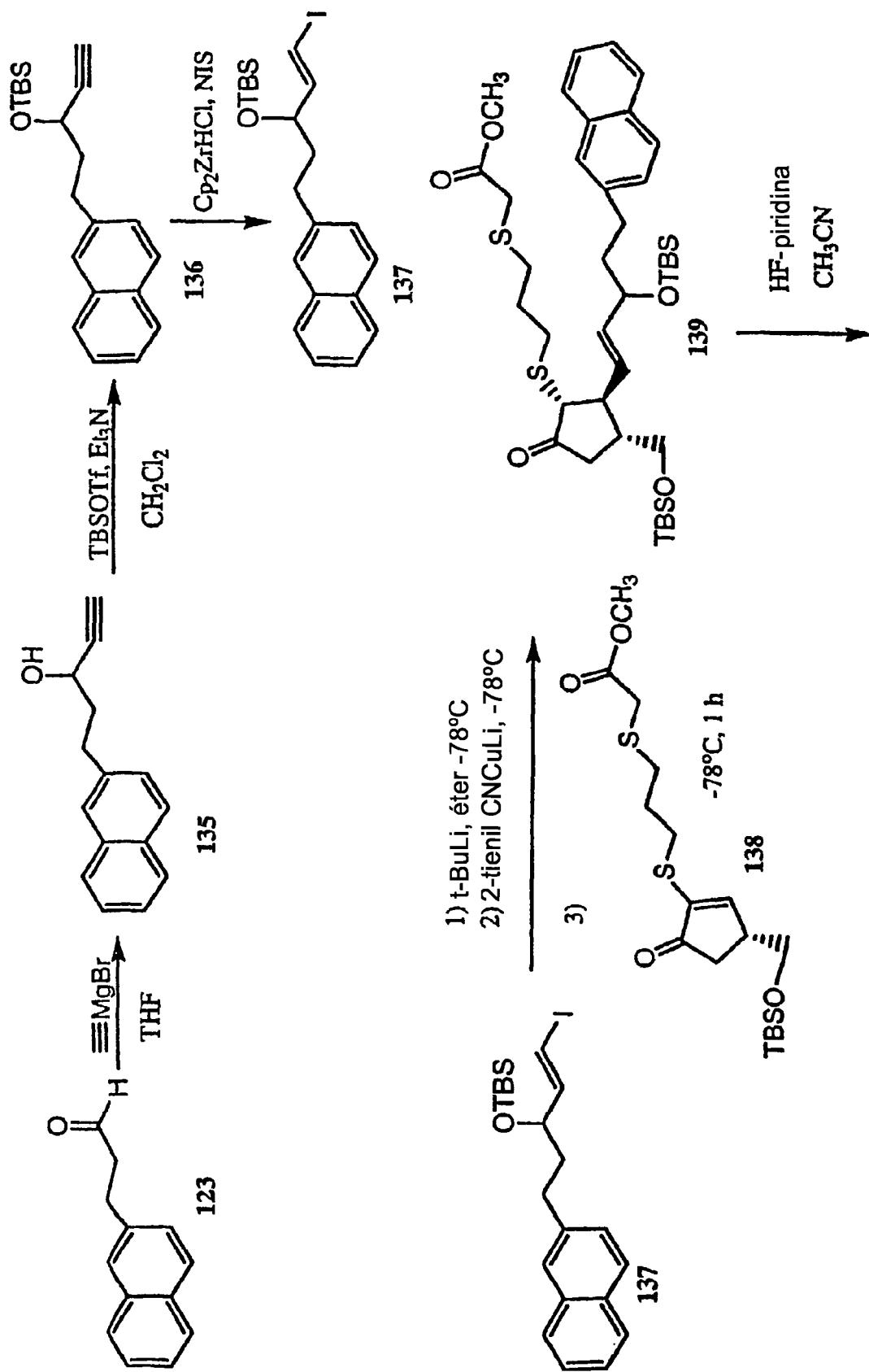


FIG. 7A.



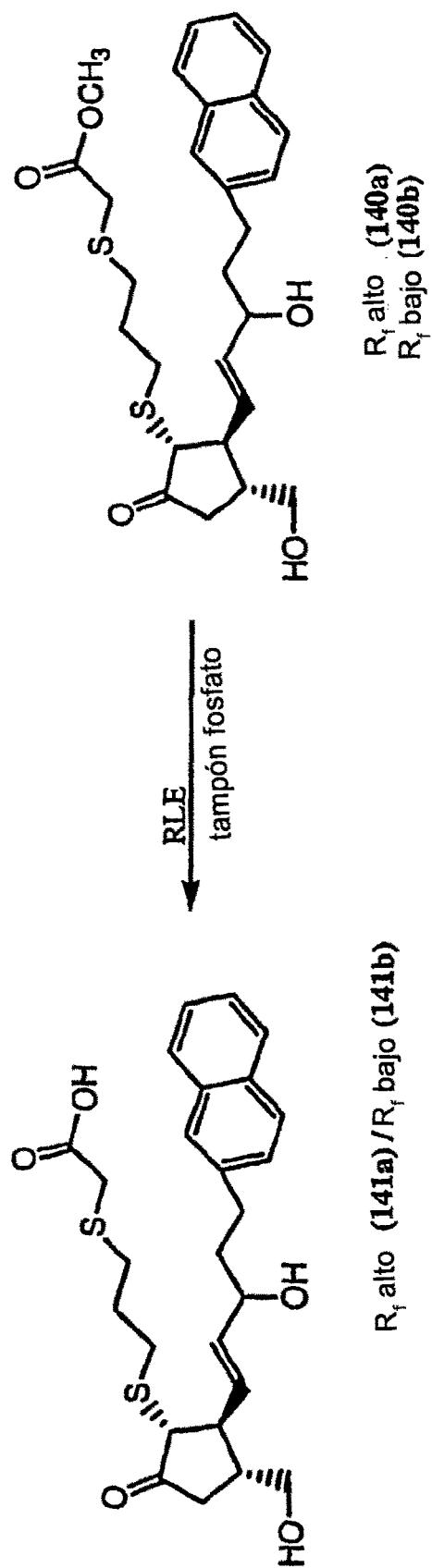


FIG. 1B.