

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 755**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 277/20 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2006 E 10013710 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2308510**

54 Título: **Agente para la regeneración y/o la protección de nervios**

30 Prioridad:

03.06.2005 JP 2005164458

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

02.06.2016

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**OHMOTO, KAZUYUKI;
KINOSHITA, AKIHIRO y
MATSUYA, HIDEKAZU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 572 755 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente para la regeneración y/o la protección de nervios

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente para la regeneración y/o protección de nervios. Más particularmente, se refiere a un agente para la regeneración y/o protección de nervios que comprende un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3.

10

Antecedentes de la invención

El sistema nervioso se divide en líneas generales en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico, y en sistema nervioso periférico se hace cargo particularmente de la neurotransmisión mediante la conexión del cerebro y la médula espinal con la periferia somática. El sistema nervioso periférico se puede clasificar en sistema nervioso somático (sistema nervioso cerebroespinal) y sistema nervioso autónomo. Además, el sistema nervioso somático se divide en nervios craneales y nervios espinales. Además, cuando se clasifica funcionalmente el sistema nervioso somático, las fibras que transmiten una señal neural (excitación) generada desde un receptor sensorial hacia los nervios centrales se clasifican en fibras nerviosas aferentes o sensoriales, mientras que las fibras que transmiten una señal neural dirigida desde el cerebro y la médula espinal hacia órganos efectores tales como músculos y glándulas se clasifican en fibras nerviosas eferentes o motoras. Los nervios craneales son nervios periféricos que se extienden desde el cerebro y se conocen 12 pares de los mismos. Algunos de ellos consisten en fibras nerviosas sensoriales; algunos de ellos consisten en fibras nerviosas motoras; y algunos de ellos consisten en fibras nerviosas mixtas. Cada uno del primero al duodécimo pares nerviosos se denomina nervio olfatorio, nervio óptico, nervio oculomotor, nervio troclear, nervio trigémino, nervio abducens, nervio facial, nervio auditivo, nervio glossofaríngeo, nervio vago, nervio accesorio y nervio hipogloso. Entre ellos, como nervios que consisten en fibras nerviosas sensoriales o mixtas, se conocen el nervio olfatorio, nervio óptico, nervio trigémino, nervio facial, nervio auditivo, nervio glossofaríngeo y nervio vago. Los nervios espinales son nervios periféricos que se extienden desde la médula espinal y se conocen 31 pares respectivos. En concreto, se conocen 8 pares de nervios cervicales, 12 pares de torácicos, 5 pares de nervios lumbares, 5 pares de nervios sacros y un par de nervios coccígeos. Todos los nervios espinales consisten en fibras nerviosas mixtas y contienen fibras sensoriales (raíces dorsales) que se extienden a la piel y similares y fibras motoras (raíces ventrales) que se extienden al músculo esquelético.

Las fibras nerviosas sensoriales, en concreto los nervios sensoriales, se hacen cargo de la función de transferir con exactitud los estímulos tales como luz, sonido, temperatura y tacto recibidos por los receptores sensoriales tales como el órgano óptico, órgano auditivo, órgano olfatorio, órgano gustativo y la piel al sistema nervioso central. Las señales neurales transferidas al sistema nervioso central se transfieren finalmente a cada área sensorial de la corteza cerebral, por ejemplo, área visual, área auditiva y similar, y de ese modo se reconoce normalmente la sensación. Sin embargo, existe un caso en el que se inducen diversas neuropatías de estos nervios sensoriales tales como muerte celular y desmielinización a través del daño de axones, vainas de mielina, células de Schwann o similares causadas, por ejemplo, por infecciones virales, tumores, cáncer, diabetes mellitus, isquemia, lesiones, compresión, fármacos, radioterapia y similares. Como resultado, dado que no se lleva a cabo una neurotransmisión correcta en el nervio sensorial que causó el trastorno, por ejemplo, se generan enfermedades tales como pérdida auditiva y dolor neuropático. Además de estas, existe una neuropatía en la que no solo un nervio sensorial específico sino diversos nervios periféricos que incluyen nervios sensoriales experimentan simultáneamente daños causados, por ejemplo, por enfermedad metabólica, enfermedad autoinmune y enfermedades similares, lesiones, intoxicación por fármacos y similares. En esta enfermedad, un nervio individual, dos o más nervios que están presentes en distintas regiones o un gran número de nervios experimentan en ocasiones el trastorno simultáneamente. Sus síntomas son muy complejos y variados, e incluyen dolor, entumecimiento y sensación de ardor en una región periférica y reducción de sensación propioceptiva, hipopalestesia, dolor (incluyendo dolor neuropático), sensación anómala, frío, calor y similares.

Además, la unidad motora incluye células del cuerno anterior, los axones eferentes de las mismas y todas las fibras musculares controladas por los axones. Se conoce que se generan diversas enfermedades del sistema nervioso periférico acompañadas por trastornos de la función motora que incluyen atrofia, debilidad o agotamiento de un músculo (músculo esquelético o similar) cuando la unidad motora experimenta un cierto trastorno. La enfermedad del sistema nervioso periférico se divide en una enfermedad neurogénica, una enfermedad miogénica y una enfermedad de tipo mixto de las mismas. Algunos ejemplos de enfermedad neurogénica incluyen enfermedades que se generan cuando cualquier región desde las células nerviosas motoras hasta la unión neuromuscular de las unidades motoras experimenta un trastorno, y similar. Las enfermedades neurogénicas se generan particularmente cuando un cuerpo celular, un axón o una unión neuromuscular de la unidad motora experimenta un trastorno, y sus síntomas se producen en la periferia de las piernas y los brazos en la mayoría de los casos.

Algunos ejemplos de enfermedades del sistema nervioso periférico incluyen enfermedades de neuronas motoras inferiores y superiores (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome paraneoplásico, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, parálisis pseudobulbar progresiva, síndrome de la

5 pospoliomielitis, atrofia muscular espinal genética (atrofia muscular espinal de tipo I) (enfermedad de Werdnig-Hoffman), atrofia muscular espinal de tipo II (intermedia), atrofia muscular espinal de tipo III (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander), (atrofia muscular espinal de tipo IV) y similares); enfermedades de la raíz nerviosa (por ejemplo, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, espondilosis cervical y similares); trastornos del plexo (por ejemplo, plexitis braquial aguda y similares); síndrome de compresión del opérculo torácico; trastornos de nervios periféricos (por ejemplo, mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, neuropatía múltiple, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía genética (por ejemplo, atrofia muscular del peroneo (enfermedad de Chalcot-Marie-Tooth), neuropatía intersticial hipertrófica (enfermedad de Dejerine-Sottas), trastornos diabéticos de nervios periféricos, neurofibromatosis (por ejemplo, neurofibroma periférico (enfermedad de Recklinghausen), fibroma de nervios

10 centrales y similares), síndrome de Proteus y similares) y similares); o enfermedades de transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de miotonía congénita, síndrome de Eaton-Lambert, botulismo, síndrome tetánico sistémico, síndrome de Isaacs y similares) y similares.

15 Sin embargo, dado que las enfermedades del sistema nervioso periférico mencionadas anteriormente son enfermedades cuyos mecanismos de generación son desconocidos o lesiones físicas de los nervios, se lleva a cabo principalmente terapia sintomática con el objetivo de mejorar los síntomas en su tratamiento. Apenas se conocen agentes clínicamente útiles aplicables a la terapia fundamental que actúen directamente sobre los nervios que experimentaron los trastornos.

20 Por otra parte, se conocen las prostaglandinas como metabolitos de la cascada de araquidonato. Se conoce que su acción tiene actividad citoprotectora, actividad de contracción uterina, un efecto de inducción de dolor, un efecto estimulante del peristaltismo digestivo, un efecto despertador, un efecto supresor de la secreción de ácidos gástricos, actividad hipotensora y actividad diurética y similares.

25 Un estudio reciente ha probado la existencia de diversos subtipos de receptores de PGE que poseen papeles fisiológicos o farmacológicos diferentes entre sí. En la actualidad, se conocen cuatro subtipos de receptores y se denominan EP1, EP2, EP3, y EP4 (Negishi M., *et al.*, J. Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391 (1995)).

30 Se describe que un compuesto de tipo prostaglandina descrito en el documento de Patente EP860430A1 tiene un efecto agonista de EP2 y es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inmunes, asma, formulación ósea anómala, muerte celular neuronal, daño hepático, parto prematuro, aborto o neuropatía retinal tal como glaucoma, etc. (Referencia de Patente 1).

35 Se describe que un compuesto de tipo prostaglandina descrito en el documento de Patente WO98/34916 tiene un efecto agonista de EP3 y es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades hepáticas, enfermedades renales, pancreatitis o infarto de miocardio, etc. (Referencia de Patente 2).

40 Se describe que un compuesto de tipo prostaglandina descrito en el documento de Patente WO03/074483 tiene un efecto agonista de EP2 y es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inmunes, enfermedades alérgicas, muerte celular neuronal, dismenorrea, parto prematuro, aborto, calvicie, neuropatía retinal, disfunción eréctil, artritis, lesión pulmonar, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lesión hepática, hepatitis aguda, cirrosis hepática, shock, nefritis, insuficiencia renal, enfermedades circulatorias, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, síndrome hemofagocítico, síndrome de activación de macrófagos, enfermedad de Still, enfermedad de Kawasaki, quemaduras, granuloma sistémico, colitis

45 ulcerosa, enfermedad de Crohn, hipercitoquinemia en diálisis, insuficiencia orgánica múltiple, o enfermedades óseas, etc. (Referencia de Patente 3).

50 En el documento de Patente WO04/089411 se describe que la combinación del compuesto que tiene un efecto agonista de EP2 y el compuesto que tiene un efecto agonista de EP3 es útil para estenosis del canal espinal (Referencia de Patente 4).

En el documento de Patente WO05/053707 se describe que el compuesto de tipo prostaglandina es útil como agente para aumentar el flujo de sangre en la cauda equina (Referencia de Patente 5).

55 Por otra parte, se conoce que el receptor EP2, que es el subtipo del receptor PGE₂, se relaciona con el efecto protector de nervios en el cerebro (Referencia de No Patente 1).

Sin embargo, no se indica ni se describe que un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 tenga un efecto de regeneración o protección de los nervios periféricos.

60

[Referencia de Patente 1] EP860430A1

[Referencia de Patente 2] WO98/34916

[Referencia de Patente 3] WO03/074483

[Referencia de Patente 4] WO04/089411

65

[Referencia de Patente 5] WO05/053707

[Referencia de No Patente 1] Neurobiology of Disease, 24, 1, 257-268 (2004)

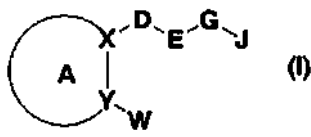
Divulgación de la invención

Problemas a solucionar por la invención

5 Se ha manifestado una gran preocupación por a un agente regenerativo y/o protector de nervios altamente seguro y eficaz que actúe directamente en nervios trastornados en enfermedades del sistema nervioso periférico.

Medios para solucionar los problemas

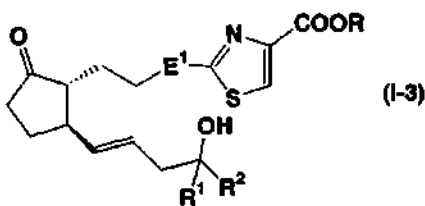
10 Los presentes inventores han realizado estudios con interés y, como resultado, han descubierto que un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 tiene un efecto de regeneración y protección de los nervios. Además, los presentes inventores han descubierto que el agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 tiene poca influencia en la presión sanguínea y la frecuencia ventricular y similares, una pequeña influencia en el sistema circulatorio y puede ser un agente altamente seguro y eficaz para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso periférico, y completaron la presente invención. Es decir, en el presente documento se describe un agente para la regeneración y/o la protección de nervios que comprende un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3, que puede ser un compuesto representado por la fórmula (I):





20 en la que el anillo A es un anillo de 5 o 6 miembros que puede comprender de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre además de X e Y, y además puede tener un sustituyente o sustituyentes, X e Y son cada uno independientemente nitrógeno o carbono, D es hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes, E es un enlace, oxígeno o azufre opcionalmente oxidado, G es un enlace, hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes o hetero anillo que puede tener un sustituyente o sustituyentes, J es un grupo ácido que puede estar protegido, W es hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un S-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo, o un clatrato de ciclodextrina del mismo;

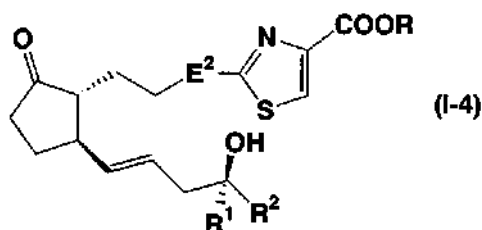
De ese modo, la presente invención se refiere a los siguientes apartados:

35 1. Un compuesto representado por la fórmula (I-3)



40 en la que E' es oxígeno o azufre opcionalmente oxidado, R es hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático C1-8, R¹ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático C1-4, R² es alqueno C2-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes o alqueno C2-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes,  es configuración β,  es configuración α, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un S-óxido del mismo, un solvato del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

45 2. El compuesto que se describe en el apartado anterior 1, que está representado por la fórmula (I-4):



en la que E² es azufre opcionalmente oxidado, los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos en el apartado 1.

- 5 3. El compuesto que se describe en el apartado anterior 1 o 2, en el que R¹ es hidrógeno o un grupo alquilo C1-4.
4. El compuesto que se describe en el apartado anterior 1, que se selecciona entre

- 10 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
15 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
20 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-8-metil-1,8-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, y
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)sulfonil]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

- 25 5. El compuesto que se describe en el apartado anterior 1, que se selecciona entre

- 30 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1,7-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,7-dimetil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-hidroxi-4-metil-1,6-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
35 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-octen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-nonen-7-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-4-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
40 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-5-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
45 ácido 2-[(2-[(2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxo-1-pirrolidinil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, una configuración R o una configuración S del mismo debido a la presencia de carbono asimétrico.

6. Un compuesto que es

ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, una configuración R o una configuración S del mismo debido a la presencia de carbono asimétrico, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un S-óxido del mismo, un solvato del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

7. Un compuesto que está representado por la fórmula (I-3) de acuerdo con el apartado anterior 1, la sal del mismo, el N-óxido del mismo, el S-óxido del mismo, o el solvato del mismo, o el clatrato de ciclodextrina del mismo

para su uso en la regeneración y/o protección de nervios.

8. El compuesto para el uso que se describe en el apartado anterior 7, en el que la regeneración y/o la protección

de nervios es una prevención y/o un tratamiento para una enfermedad del sistema nervioso periférico.

9. Un compuesto que está representado por la fórmula (I-3) de acuerdo con la reivindicación 1, la sal del mismo, el N-óxido del mismo, el S-óxido del mismo o el solvato del mismo, o el clatrato de ciclodextrina del mismo para su uso en el aumento del caudal de sangre en la cauda equina.

10. El compuesto para el uso que se describe en el apartado anterior 9, que es para uso en la prevención y/o el tratamiento de estenosis del canal espinal y/o síntoma de vértebra cervical.

11. El compuesto para el uso que se describe en el apartado anterior 9, que es para uso en la prevención y/o el tratamiento de uno o más seleccionados entre lumbago, dolor de las extremidades inferiores, entumecimiento de las extremidades inferiores, claudicación intermitente, trastorno urocístico, trastorno del recto y disfunción sexual.

El "anillo de 5 o 6 miembros" representado por el anillo A es ciclopentano.

Como se usa en el presente documento, "grupo hidrocarburo" en "(1) el grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluye, por ejemplo, un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado; un grupo hidrocarburo cíclico; alquilo C7-16 tal como bencilo y feniletilo; un grupo (cicloalquil C3-8)-(hidrocarburo alifático C1-8) tal como ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, 1-metil-1-ciclohexilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilpropilo, ciclobutilpropenilo, ciclobutilbutenilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclopentilpropenilo, ciclopropilmetilo y ciclopropiletilo y similares.

El "grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado" incluye, por ejemplo, "grupo hidrocarburo alifático C1-12". El "grupo hidrocarburo alifático C1-12" incluye, por ejemplo, alquilo C1-12 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo, etc.; alqueno C2-12 tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, nonadienilo, decadienilo, undecadienilo, dodecadienilo, hexatrienilo, heptatrienilo, octatrienilo, nonatrienilo, decatrienilo, undecatrienilo y dodecatrienilo, etc.; alquino C2-12 tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, undecinilo, dodecinilo, butadiinilo, pentadiinilo, hexadiinilo, heptadiinilo, octadiinilo, nonadiinilo, decadiinilo, undecadiinilo, dodecadiinilo, hexatriinilo, heptatriinilo, octatriinilo, nonatriinilo, decatriinilo, undecatriinilo o dodecatriinilo y similares.

El "hidrocarburo cíclico" en el "grupo hidrocarburo cíclico" incluye "hidrocarburo cíclico saturado" o "hidrocarburo cíclico insaturado" y similares. El "hidrocarburo cíclico saturado" incluye, por ejemplo, "hidrocarburo cíclico saturado de 3-15 miembros". El "hidrocarburo cíclico saturado de 3-15 miembros" incluye, por ejemplo, cicloalcano de 3 a 15 miembros tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclonoanano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano y ciclopentadecano, etc.; o hidrocarburo policíclico saturado de 3 a 15 miembros tal como perhidropentaleno, perhidroazuleno, perhidroindeno, perhidronaftaleno, perhidroheptaleno, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, adamantano o noradamantano y similares.

El "hidrocarburo cíclico insaturado" incluye, por ejemplo, "hidrocarburo cíclico insaturado de 3-15 miembros". El "hidrocarburo cíclico insaturado de 3-15 miembros" incluye, por ejemplo, cicloalqueno de 3 a 8 miembros tal como ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno y ciclooctadieno, etc.; hidrocarburo aromático de 3 a 15 miembros tal como benceno, azuleno, naftaleno, fenantreno y antraceno, etc.; hidrocarburo policíclico insaturado de 3 a 15 miembros tal como pentaleno, indeno, indano, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, heptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenafteno, acenaftileno, fluoreno, fenaleno, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]hept-2-eno o biciclo[2.2.2]oct-2-eno y similares.

Como se usa en el presente documento, el "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluye, por ejemplo, (1) grupo hidrocarburo (aquí, este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo" en el "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito anteriormente) que puede tener un sustituyente o sustituyentes (por ejemplo, amino, sulfo, átomo de halógeno, carboxi, ciano, nitro, oxo, tioxo, hidroxí, alcoxi C1-8 (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclohexilmetiloxi, benciloxi, etc.), trifluorometilo, trifluorometoxi, etc.), (2) anillo heterocíclico (aquí, este "anillo heterocíclico" tiene el mismo significado que el "anillo heterocíclico" en el "(2) anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito posteriormente) que puede tener un sustituyente o sustituyentes (por ejemplo, grupo hidrocarburo (aquí, este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo" en el "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito anteriormente), amino, sulfo, átomo de halógeno, carboxi, ciano, nitro, oxo, tioxo, hidroxí, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, acetilo, etc.), (3) amino, (4) acilamino C1-6 tal como acetilamino y propionilamino y similares, (5) amino primario o secundario sustituido con grupo hidrocarburo tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, ciclohexilamino, 1-carbamoil-2-ciclohexiletilamino, N-butil-N-ciclohexilmetilamino, fenilamino y butoxifenilamino (este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo" en "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito anteriormente y puede estar sustituido con alcoxi C1-4 (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etc.), oxo, amino, carbamoilo, etc.), (6) alquilsulfonilamino C1-4 tal como metilsulfonilamino y etilsulfonilamino y similares, (7) fenilsulfonilamino, (8) alquilsulfonilo C1-4 tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo y similares, (9) fenilsulfonilo, (10) átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), (11)

carboxi, (12) ciano, (13) nitro, (14) oxo, (15) tioxo, (16) hidroxí, (17) alcoxi C1-8 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclohexilmetiloxi o benciloxi (aquí, el alcoxi puede estar sustituido con átomo de halógeno, etc.), (18) cicloalquiloxi C3-8 tal como ciclohexiloxi (el cicloalquiloxi C3-8 puede estar sustituido con átomo de halógeno, etc.), (19) fenoxi que puede estar sustituido con metilo y átomo de halógeno y similares, (20) mercapto, (21) alquiltio C1-4 tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio y terc-butiltio y similares, (22) feniltio, (23) carbamoilo, (24) aminocarbonilo sustituido con grupo hidrocarburo tal como N-butilaminocarbonilo, N-ciclohexilmetilaminocarbonilo, N-butil-N-ciclohexilmetilaminocarbonilo, N-ciclohexilaminocarbonilo y fenilaminocarbonilo (este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo" en el "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito anteriormente), (25) sulfamoilo, (26) aminosulfonilo sustituido con grupo hidrocarburo tal como metilaminosulfonilo (este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo" en el "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito anteriormente), (27) aminosulfonilo que está sustituido con el grupo hidrocarburo sustituido con amino tal como dimetilaminoetilaminosulfonilo y dimetilaminopropilaminosulfonilo (aquí, este "grupo hidrocarburo" tiene el mismo significado que el "grupo hidrocarburo" en el "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito anteriormente), (28) alcocarbonilo C1-6 tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo y similares, (29) sulfo (-SO₃H), (30) sulfino, (31) fosfono, (32) amidino, (33) imino, (34) -B(OH)₂, (35) alquilsulfínilo C1-4 tal como metilsulfínilo y etilsulfínilo y similares, (36) acilo C1-6 tal como formilo, acetilo, propionilo y butililo y similares, (37) benzoilo, (38) hidroximino, o (39) alquiloximino tal como metiloximino y etiloximino y similares. El "grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre (1) a (39) descritos anteriormente. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, cada sustituyente puede ser igual o diferente. Además, por ejemplo, dos sustituyentes tomados conjuntamente con el carbono del grupo hidrocarburo pueden formar un anillo.

Como se usa en el presente documento, el "anillo heterocíclico" en "(2) anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente o sustituyentes" incluye, por ejemplo, anillo mono, bi o triheterocíclico que puede comprender de 1 a 7 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El "anillo heterocíclico" incluye, por ejemplo, el "anillo mono, bi o triheterocíclico insaturado de 3-15 miembros", el "anillo mono, bi o triheterocíclico saturado de 3-15 miembros" y similares.

El "anillo mono, bi o triheterocíclico insaturado de 3-15 miembros" incluye, por ejemplo, anillo monoheterocíclico aromático tal como pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol y tiadiazol y similares, anillo heterocíclico aromático condensado tal como indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, β-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, dibenzotiofeno, fenantrolina, fenantrolina o perimidina y similares, anillo heterocíclico no aromático insaturado tal como azepina, diazepina, pirano, oxepina, tiopirano, tiepina, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indolizina, ditianaftaleno, quinolizina, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, xanteno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, pirrolina, imidazolina, triazolina, tetrazolina, pirazolina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, tetrahidrotriazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, dihidrofurano, dihidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, dihidrotiofeno, dihidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, dihidrooxazol, dihidroisoxazol, dihidrotiazol, dihidroisotiazol, dihidrofurazano, dihidrooxadiazol, dihidrooxazina, dihidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, dihidrotiazina, dihidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzooxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzooxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoimidazol, dihidrobenzoazepina, tetrahidrobenzoazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, dihidro-β-carbolina, tetrahidro-β-carbolina, dihidroacridina, tetrahidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4',3':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[3',4':4,5]pirrolo[2,3-b]piridina y similares. Además, el "anillo mono, bi o triheterocíclico saturado de 3-15 miembros" incluye, por ejemplo, aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, triazolidina, tetrazolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, perhidropirimidina, perhidropiridazina, perhidroazepina, perhidrodiazepina, perhidroazocina, oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, perhidrooxepina, tiirano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, perhidrotiepina, tetrahidrooxazol (oxazolidina), tetrahidroisoxazol (isooxazolidina), tetrahidrotiazol (tiazolidina), tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), tetrahidrofurazano, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), tetrahidrooxazina, tetrahidrooxadiazina, perhidrooxazepina, perhidrooxadiazepina, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), tetrahidrotiazina, tetrahidrotiadiazina, perhidrotiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, perhidrobenzofurano, perhidroisobenzofurano, perhidrobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, perhidroindazol, perhidroquinolina,

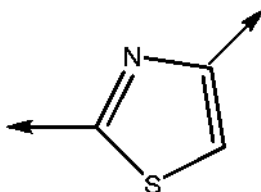
perhidroisoquinolina, perhidroftalazina, perhidronaftiridina, perhidroquinoxalina, perhidroquinazolina, perhidrocinolina, perhidrobenzooxazol, perhidrobenzotiazol, perhidrobenzoimidazol, perhidrocarbazol, perhidro-β-carbolina, perhidroacridina, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano o ditiano y similares.

5 El sustituyente del anillo A es oxo.

D es alquileo C2.

El "anillo heterocíclico que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por G es:

10



(en la que la flecha es una parte de unión de E a J).

15 El "azufre opcionalmente oxidado" representado por E, E¹ y E² incluye, por ejemplo, -S-, -SO- o -SO₂-.

E, E¹ y E² son preferentemente azufre opcionalmente oxidado, y son más preferentemente -S- o -SO₂-.

20 El "grupo ácido" en el "grupo ácido que puede estar protegido" representado por J significa el "grupo ácido" que puede estar protegido por un "grupo protector". Algunos ejemplos del "grupo ácido" incluyen carboxi (-COOH).

J es un grupo o grupos protectores, más preferentemente -COOR (en la que R representa hidrógeno o grupo hidrocarburo alifático C1-8) y más preferentemente -COOH.

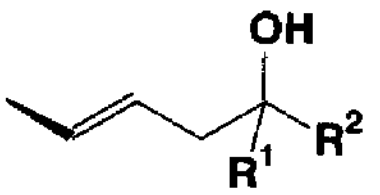
25 El "grupo hidrocarburo alifático C1-8" representado por R incluye grupo alquilo C1-8 tal como grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo o octilo y similares, grupo alqueno C2-8 tal como vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, heptadienilo, octadienilo, hexatrienilo, heptatrienilo o octatrienilo y similares, grupo alquinilo C2-8 tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, butadiinilo, pentadiinilo, hexadiinilo, heptadiinilo, octadiinilo, hexatriinilo, heptatriinilo o octatriinilo y similares.


30

El "grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" representado por W tiene el mismo significado que el "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" como el sustituyente del anillo A descrito anteriormente.

35

W es preferentemente, por ejemplo,



40 en la que R¹ es hidrógeno o grupo hidrocarburo alifático C1-4, R² es alqueno C2-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes o alquinilo C2-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes,  es configuración β.

45 El grupo hidrocarburo alifático C1-4 representado por R¹ incluye, por ejemplo, grupo alquilo C1-4 tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo o terc-butilo y similares; grupo alqueno C2-4 tal como vinilo, propenilo, butenilo o butadienilo y similares; grupo alquinilo C2-4 tal como etinilo, propinilo o butinilo y similares.

R¹ es preferentemente hidrógeno o grupo hidrocarburo alifático C1-4 y similares, y es específicamente, por ejemplo, hidrógeno, metilo y etilo y similares.

50 El alqueno C2-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes o el alquinilo C2-8 que puede tener un sustituyente

o sustituyentes representado por R² tiene el mismo significado que el "(1) grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" descrito anteriormente.

El "sustituyente" en el "grupo hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes" como R² incluye preferentemente, (1) el grupo hidrocarburo cíclico que puede tener un sustituyente o sustituyentes (por ejemplo, grupo alquilo C1-4, amino, sulfo, átomo de halógeno, carboxilo, ciano nitro, oxo, tioxo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo y similares), (2) el grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente o sustituyentes (por ejemplo, grupo alquilo C1-4, amino, sulfo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo, tioxo, hidroxilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi y acetilo y similares), (10) átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), (11) carboxilo, (14) oxo, (16) hidroxilo, (17) grupo alcoxi C1-8 tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclohexilmetiloxi y benciloxi, (aquí, el grupo alcoxi puede estar sustituido tal como con átomo de halógeno), (18) grupo cicloalquilo C3-8 tal como ciclohexiloxi (el grupo cicloalquilo puede estar sustituido tal como con átomo de halógeno), (19) el grupo fenoxi que puede estar sustituido con metilo y átomo de halógeno y similares, (28) grupo alcocarbonilo C1-6 tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y terc-butoxycarbonilo y similares, (36) grupo acilo C1-6 tal como formilo, acetilo, propionilo y butirilo y similares, o (37) benzilo.

En la presente descripción, un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 es un compuesto que puede tener un efecto agonista de EP3 distinto de un efecto agonista de EP2, incluye un agonista de EP2 que no tiene un efecto agonista de EP3 y un agonista de EP2 que tiene un efecto agonista de EP3, y es preferentemente un agonista de EP2 que tiene un efecto agonista de EP3.

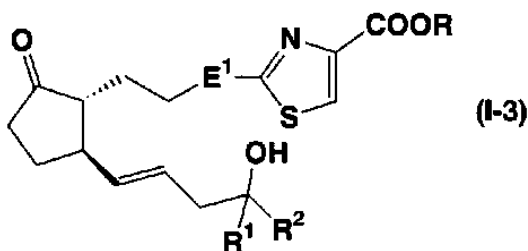
Además, el agente para la regeneración y/o protección de nervios que comprende un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 de la presente invención (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como el agente de la presente invención) se puede usar por combinación de uno o más (i) agonistas de EP2 que pueden tener un efecto agonista de EP3, con uno o más agonistas seleccionados entre (ii) agonista de EP2 y (iii) agonista de EP3. El (i) agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 descrito anteriormente es preferentemente un agonista de EP2 que tiene un efecto agonista de EP3. El (ii) agonista de EP2 descrito anteriormente es preferentemente un compuesto que actúa selectivamente sobre EP2, que puede tener o no tener un efecto agonista de EP3. El (iii) agonista de EP3 descrito anteriormente es preferentemente un compuesto que actúa selectivamente sobre EP3, que puede tener o no tener un efecto agonista de EP2. Por ejemplo, uno o más (i) agonistas de EP2 que pueden tener un efecto agonista de EP3, uno o más (ii) agonistas de EP2 y/o uno o más (iii) agonistas de EP3 pueden estar contenidos en un mismo producto farmacéutico, uno o más (i) agonistas de EP2 que pueden tener un efecto agonista de EP3, uno o más (ii) agonistas de EP2 y/o uno o más (iii) agonistas de EP3 se hacen un producto farmacéutico distinto y se administran, y en otras palabras pueden tener una configuración de una medicación combinada. Esta medicación combinada incluye administración simultánea, y dosificación por diferencia temporal. La dosificación por diferencia temporal puede administrarse, por ejemplo, el (i) agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 en primer lugar, y el (ii) agonista de EP2 y/o el (iii) agonista de EP3 posteriormente. Se puede administrar el (ii) agonista de EP2 y/o el (iii) agonista de EP3 en primer lugar, y el (i) agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 posteriormente. Cada método administrado puede ser igual o diferente. Además, uno o más (i) agonistas de EP2 que pueden tener un efecto agonista de EP3, uno o más (ii) agonistas de EP2 y/o uno o más (iii) agonistas de EP3 pueden estar contenidos en un mismo producto farmacéutico.



Además, el (i) agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3, el (ii) agonista de EP2 y el (iii) agonista de EP3 incluyen todos un compuesto que se descubra recientemente en el futuro así como un compuesto conocido.

El (ii) agonista de EP2 incluye, por ejemplo, los compuestos que se describen en los documentos de Patente EP860430A1, WO99/33794, EP974580A1, WO95/19964, US5698598, US6376533, WO98/28264, WO99/19300, EP0911321A1, WO98/58911, WO2003/074483, WO2004/078103, WO2005/012232 y ONO-8815Ly, AH-13205, CP-533536, Butaprost, Rioprost, Misoprostol o AY23626 y similares.

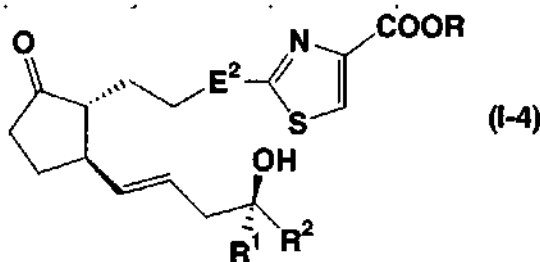
El (iii) agonista de EP3 incluye, por ejemplo, los compuestos que se describen en los documentos de Patente WO98/34916, JP07-233145, JP10-168056, JP11-012249, WO99/25358, JP7-215929, JP8-239356, WO97/05091, y TEI-3356, M&B-28767, GR63799X, SC-46275, Enprostil o Sulprostona y similares.

Un agonista de EP2 que tiene un efecto agonista de EP3 es un compuesto representado por la fórmula (I-3):



en la que R¹ es hidrógeno o grupo hidrocarburo alifático C1-4, R² es alqueno C2-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes o alqueno C2-8 que puede tener un sustituyente o sustituyentes,  es configuración α,  es configuración β, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente, y similares.




5 Además, el compuesto representado por la fórmula (I-3) incluye más preferentemente el compuesto representado por la fórmula (I-4):



10 en la que E² es azufre opcionalmente oxidado, y los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula (I-3) incluye preferentemente el compuesto descrito en los Ejemplos, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un S-óxido del mismo, un solvato del mismo, o un clatrato de ciclodextrina del mismo y similares, más preferentemente ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-8-metil-1,8-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, y, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)sulfonil]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1,7-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,7-dimetil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-hidroxi-4-metil-1,6-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-octen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-nonen-7-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-4-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-5-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, ácido 2-[(2-[(2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxo-1-pirrolidinil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

Además, el compuesto representado por la fórmula (I-3) es preferentemente ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

De acuerdo con la presente invención, a menos que se indique otra cosa y como es evidente para los expertos en la materia, el símbolo  indica que está unido en el lado opuesto del plano (en concreto configuración α),  indica que está unido en el lado frontal del plano (en concreto configuración β),  indica que es una configuración α, configuración β o una mezcla opcional de las mismas.

Por ejemplo, en la fórmula (I), un enlace de X-D o un enlace de Y-W puede tener una configuración α, configuración β o una mezcla opcional de las mismas.

A menos que se mencione específicamente otra cosa, se incluyen todos los isómeros en la presente invención. Por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquiltio, alqueno, alqueno y alquino incluyen los de cadena lineal y ramificados. Además, se incluyen en la presente invención todos los isómeros debidos a doble enlace, anillo y

5 anillo condensado (formas E, Z, cis y trans), isómeros debidos a la presencia de un carbono o carbonos asimétricos (configuración R, S, α y β , enantiómero y diastereómero) y similares, compuestos ópticamente activos que presentan rotación óptica (formas D, L, d y l), compuesto polar por separación cromatográfica (compuesto más polar y compuesto menos polar), compuestos en equilibrio, isómeros rotacionales, una mezcla opcional de los mismos y una mezcla racémica.

10 La sal es preferentemente una sal farmacológicamente aceptable, y soluble en agua. La sal adecuada incluye sal con metal alcalino (por ejemplo, potasio, sodio y similares), sal con metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio, magnesio y similares), sal de amonio, sal con amina orgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina y similares) o sal de adición de ácido y similares.

15 La sal de adición de ácido es preferentemente soluble en agua. La sal de adición de ácido adecuada incluye, por ejemplo, sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato y similares, o sal de ácido orgánico tal como acetato, lactato, tartrato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, toluenosulfonato, isotionato, glucuronato y gluconato y similares.

20 El compuesto de la presente invención y la sal del mismo se pueden convertir en un solvato.

El solvato es preferentemente no tóxico y soluble en agua. El solvato adecuado incluye, por ejemplo, solvato de hidrato o alcoholato (por ejemplo, etanolato y similares).

25 El compuesto de la presente invención y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo son todos preferentes. El compuesto descrito en los Ejemplos y la sal farmacológicamente aceptable del mismo y similares, incluyen específicamente. Además, la sal incluye una sal de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario es el compuesto donde el nitrógeno del compuesto de la presente invención está cuaternarizado con R^0 y similares.

30 R^0 es alquilo C1-8 y alquilo C1-8 sustituido con fenilo.

El compuesto de la presente invención se puede convertir en un N-óxido mediante métodos opcionales. El N-óxido es el compuesto en el que el nitrógeno del compuesto de la presente invención está oxidado y similar.

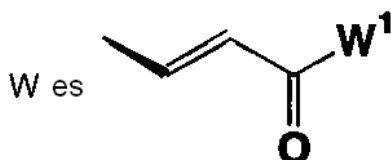
35 El compuesto de la presente invención se puede convertir en un S-óxido mediante métodos opcionales. El S-óxido es el compuesto en el que el azufre del compuesto de la presente invención está oxidado y similar.

40 El compuesto de la presente invención se puede convertir en un clatrato de ciclodextrina del mismo mediante el método que se describe en los documentos de Patente JP50-3362, JP52-31404 o JP61-52146 usando α -, β - o γ -ciclodextrina, o una mezcla de las mismas. La conversión en los clatratos de ciclodextrina correspondientes sirve para aumentar la estabilidad y la solubilidad en agua de los compuestos, y por lo tanto es útil en el uso para los productos farmacéuticos.

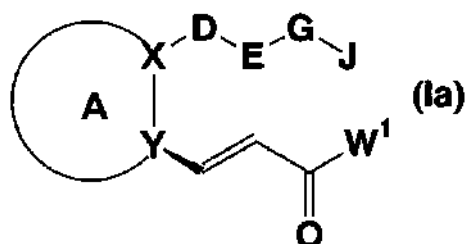
Procesos para la preparación del compuesto de la presente invención

45 El compuesto representado por la fórmula (I-3) se puede preparar mediante los métodos que se perfeccionaron apropiadamente y métodos conocidos combinados tales como un método descrito en los documentos de Patente JP52-27753, JP55-100360, WO03/074483, WO05/053707, Synlett 2002, n.º 1, 239-242 o Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), un método descrito posteriormente, o un método descrito en los Ejemplos.

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

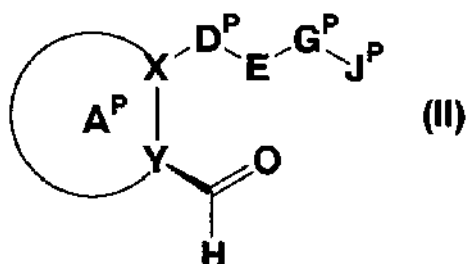


55 (en la que W^1 es hidrocarburo que puede tener un sustituyente o sustituyentes), es decir, un compuesto representado por la fórmula (Ia):



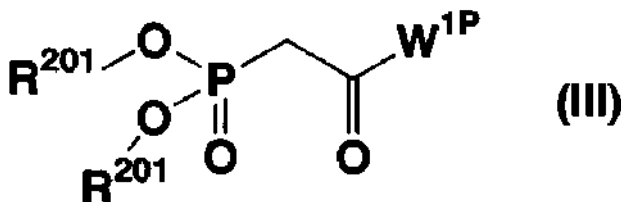
(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente), se puede preparar mediante la siguiente reacción usando un compuesto representado por la fórmula (II):

5



(en la que el anillo A^P, D^P, G^P y J^P tienen los mismos significados que el anillo A, D, G y J, respectivamente. Con la condición de que, carboxi, hidroxí, amino o tiol en el anillo A^P, D^P, G^P y J^P pueden estar protegidos, si fuera necesario. Los demás símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente), y un compuesto representado por la fórmula (III):

10



15 (en la que R²⁰¹ es alquilo C1-4, W^{1P} tiene el mismo significado que W¹. Con la condición de que, carboxi, hidroxí, amino o tiol en W^{1P} pueden estar protegidos, si fuera necesario), si fuera necesario, seguido de la retirada del grupo protector.

20 Esta reacción se conoce bien, y, por ejemplo, se lleva a cabo de -15 a 30 °C en presencia de hidruro sódico en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano anhidro, dimetilformamida, dioxano y similares).

La reacción de desprotección del grupo protector se conoce bien, y se puede llevar a cabo mediante el método descrito posteriormente.

25 El grupo protector de carboxi incluye, por ejemplo, metilo, etilo, alilo, terc-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn) y fenacilo y similares.

30 El grupo protector de hidroxí incluye, por ejemplo, metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropiraniolo (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), terc-butildimetilsililo (TBDMS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxicarbonilo (Alloc), o 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc) y similares.

35 El grupo protector de amino incluye, por ejemplo, benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM) o 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y similares.

El grupo protector de tiol incluye, por ejemplo, bencilo, metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropiraniolo (THP), difenilmetilo o acetilo (Ac) y similares.

Con respecto al grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino o tiol, no existe ninguna limitación particular en los anteriores siempre que sea un grupo que se pueda retirar fácil y selectivamente. Por ejemplo, una reacción de desprotección se puede llevar a cabo mediante un método mencionado en "T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999".

5 La reacción para retirar el grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino o tiol se conoce bien y sus ejemplos son los que siguen a continuación:

- 10 (1) una reacción de hidrólisis con un álcali,
 (2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas,
 (3) una reacción de desprotección por hidrogenólisis,
 (4) una reacción de desprotección de sililo,
 (5) una reacción de desprotección usando un metal, y
 (6) una reacción de desprotección usando un complejo metálico.

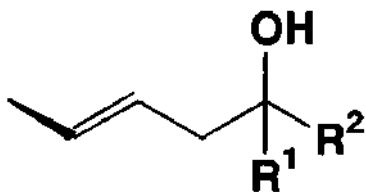
15 Estos métodos se ilustrarán específicamente como sigue a continuación:

- 20 (1) se lleva a cabo una reacción de desprotección mediante una reacción de hidrólisis con un álcali, por ejemplo, aproximadamente de 0 a 40 °C usando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potasio e hidróxido de litio y similares), un hidróxido de metal alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido de bario e hidróxido de calcio y similares) o un carbonato (por ejemplo, carbonato sódico y carbonato potásico y similares) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano y dioxano y similares);
- 25 (2) se lleva a cabo una reacción de desprotección en condiciones ácidas, por ejemplo, aproximadamente de 0 a 100 °C en un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y p-tosilato y similares), o un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y similares) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético y similares) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo y anisol y similares);
- 30 (3) se lleva a cabo una reacción de desprotección por hidrogenólisis, por ejemplo, aproximadamente de 0 a 200 °C, en atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria o alta presión, o mediante el uso de formiato de amonio, en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio-carbono, paladio negro, hidróxido de paladio, óxido de platino y níquel Raney y similares) en un disolvente (tal como uno de tipo éter (por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietil éter y similares), uno de tipo alcohol (tal como metanol y etanol y similares), uno de tipo benceno (tal como benceno y tolueno y similares), uno de tipo cetona (tal como dimetilformamida y similares), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto que comprende dos o más de los mismos y similares);
- 35 (4) se lleva a cabo una reacción de desprotección de sililo, por ejemplo, aproximadamente de 0 a 40 °C usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico miscible con agua (por ejemplo, tetrahidrofurano y acetonitrilo y similares);
- 40 (5) se lleva a cabo una reacción de desprotección usando metal, por ejemplo, aproximadamente de 0 a 40 °C con o sin ondas ultrasónicas en presencia de cinc en polvo en un disolvente ácido (por ejemplo, ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 o una solución mixta de la solución con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano);
- 45 (6) se lleva a cabo una reacción de desprotección usando un complejo metálico, por ejemplo, aproximadamente de 0 a 40 °C usando un complejo metálico (por ejemplo, tetraquitrifenilfosfina paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II) y cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio (I) y similares) en presencia o ausencia de un agente de fosfina (por ejemplo, trifenilfosfina y similares) en presencia de un reactivo trampa (por ejemplo, hidruro de tributilestano, trietilsilano, dimedona, morfina, dietilamina y pirrolidina y similares), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico y ácido 2-etilhexanoico y similares) y/o una sal de ácido orgánico (por ejemplo, 2-etilhexanoato sódico y 2-etilhexanoato potásico) en un disolvente orgánico (por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano y etanol y similares), agua o un disolvente mixto de los mismos.

55 Además de las anteriores, la reacción de desprotección también se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo por los métodos que se describen en T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, Nueva York, 1999.

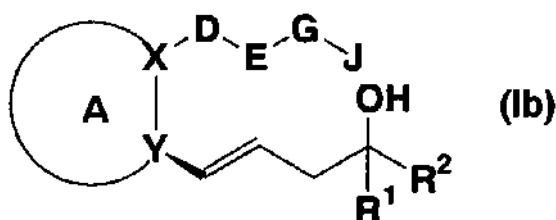
Como pueden entender fácilmente los expertos en la materia, el compuesto objetivo es capaz de producirse fácilmente mediante el uso de las apropiadas entre estas reacciones de desprotección.

60 El compuesto representado por la fórmula (I-3), en la que -W es



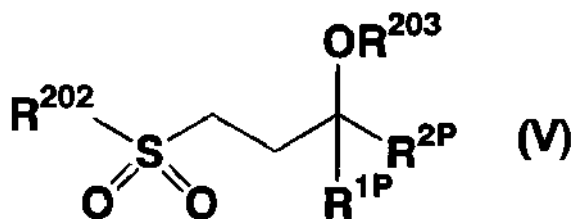
(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente), es decir, un compuesto representado por la fórmula (Ib):

5



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente) se puede preparar mediante la siguiente reacción usando un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (V):

10



(en la que R^{202} es arilo (por ejemplo, 1-fenil-1H-tetrazolilo y fenilo y similares), R^{203} es un grupo protector (por ejemplo, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo y similares), y R^{1P} y R^{2P} tienen los mismos significados que R^1 y R^2 respectivamente. Con la condición de que, carboxi, hidroxilo, amino o tiol en R^{1P} y R^{2P} pueden estar protegidos, si fuera necesario, si fuera necesario, seguido de la retirada del grupo protector.

15

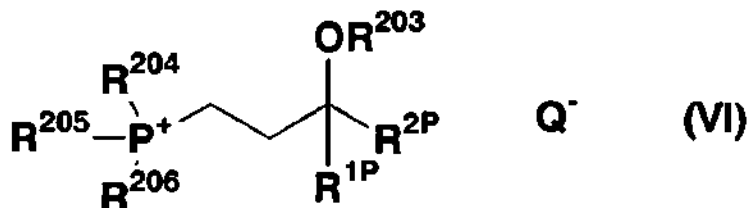
Esta reacción se conoce bien, y, por ejemplo, se lleva a cabo aproximadamente de -100 a -20 °C en presencia de una base (por ejemplo, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio y butil litio y similares) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahydrofurano anhidro, dimetoxietano, tolueno y dimetilformamida y similares).

20

Se puede llevar a cabo una reacción de desprotección del grupo protector mediante el mismo método que se ha descrito anteriormente.

25

Además, los compuestos representados por la fórmula (Ib) se pueden preparar mediante la siguiente reacción usando un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (VI):



30

(en la que R^{204} , R^{205} y R^{206} son cada uno independientemente arilo (por ejemplo, fenilo y similares), Q^- es un ion de halógeno y los demás símbolos tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente), si fuera necesario, seguido de la retirada del grupo protector.

Esta reacción se conoce bien y, por ejemplo, se lleva a cabo aproximadamente de -100 a -20 °C en presencia de una base (por ejemplo, diisopropilamida de litio, butil litio e hidruro sódico y similares) en un disolvente orgánico (por ejemplo, tetrahidrofurano anhidro, dimetoxietano, tolueno y dimetilformamida y similares).

- 5 Los compuestos usados como reactivos son los compuestos conocidos, y se pueden preparar fácilmente por combinación de los métodos conocidos tales como los métodos que se describen en los documentos de Patente JP52-27753, JP55-100360, WO2003/074483, WO05/053707, Synlett 2002, n.º 1, 239-242 o Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) o Elmer J. Rauckman *et. al.*, J.Org.Chem., vol. 41, n.º 3, 1976, pág. 564-565 y similar. Además, los
10 compuestos de partida se pueden usar en forma de sales de los mismos. En cuanto a las sales, se usan las descritas como las sales de los compuestos de la presente invención descritas anteriormente.

En cada reacción de la presente descripción, las reacciones con calentamiento, como será evidente para los expertos en la materia, se pueden llevar a cabo con baño de agua, baño de aceite, baño de arena y microondas y
15 similares.

En cada reacción de la presente descripción, se puede usar un reactivo de fase sólida que se soportó con un polímero (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno o polietilenglicol y similares).

- 20 En cada reacción de la presente descripción, los productos obtenidos se pueden purificar mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, la purificación se puede llevar a cabo por destilación en atmósfera a presión ordinaria o vacío, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con gel de sílice o silicato de magnesio, mediante cromatografía en capa fina, mediante una resina de intercambio iónico, mediante una resina secuestradora, mediante cromatografía en columna, mediante lavado o mediante recristalización. La purificación se puede realizar
25 en cada reacción o después de varias reacciones.

Toxicidad

- La toxicidad de los compuestos de la presente invención es muy baja y por lo tanto los compuestos se pueden
30 considerar seguros para uso farmacéutico.

Aplicación a productos farmacéuticos

- Un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 tiene un efecto de regeneración y/o protección de
35 nervios, y por lo tanto es útil para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso periférico, tal como enfermedades de neuronas motoras inferiores y superiores (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome paraneoplásico, parálisis bulbar progresiva, atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, parálisis pseudobulbar progresiva, síndrome de la pospoliomielitis, atrofia muscular espinal genética (atrofia muscular espinal de tipo I) (enfermedad de Werdnig-Hoffman), atrofia muscular espinal de tipo II (intermedia), atrofia muscular espinal de tipo III (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander), (atrofia muscular espinal de tipo IV) y similares); enfermedades de la raíz nerviosa (por ejemplo, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, espondilosis cervical y similares); trastornos del plexo (por ejemplo, plexitis braquial aguda y similares); síndrome de compresión del opérculo torácico; trastornos de nervios periféricos (por ejemplo, mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, neuropatía múltiple, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía genética (por ejemplo, atrofia muscular del peroneo (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth), neuropatía intersticial hipertrófica (enfermedad de Dejerine-Sottas),
40 trastornos diabéticos de nervios periféricos, neurofibromatosis (por ejemplo, neurofibroma periférico (enfermedad de Recklinghausen), fibroma de nervios centrales y similares), síndrome de Proteus y similares) y similares); o enfermedades de transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis, síndrome de miotonía congénita, síndrome de Eaton-Lambert, botulismo, síndrome tetánico sistémico, síndrome de Isaacs y similares) y similares.

- Además, un agonista de EP2 que tiene un efecto agonista de EP3 tiene poca influencia en la presión sanguínea y la
50 frecuencia ventricular, y una pequeña probabilidad de efecto secundario grave en el sistema circulatorio.

- Además, los medicamentos de la presente invención también tienen un efecto de aumento del flujo sanguíneo de la
55 cauda equina, y son útiles para la prevención y/o el tratamiento de tal como lumbago, dolor de las extremidades inferiores, entumecimiento de las extremidades inferiores, claudicación intermitente, trastorno urocístico, trastorno del recto o disfunción sexual, y se puede usar un agente como prevención y/o terapia para tal como estenosis del canal espinal y/o síntoma de vértebra cervical.

- 60 En la presente descripción, el efecto protector nervioso incluye un efecto de prevención para la función nerviosa que se deteriora y necrosis nerviosa.

- Los medicamentos de la presente invención se pueden administrar en forma de una preparación combinada por
65 combinación con otros medicamentos con el fin de 1) complemento y/o mejora del efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto, 2) mejora de la farmacocinética y la absorción del compuesto, y reducción de la dosis del compuesto, y/o 3) reducción de los efectos secundarios del compuesto.

La preparación combinada de los medicamentos de la presente invención con otros medicamentos se puede administrar en una forma de un agente formulado como compuesto en la que ambos componentes se formulan como compuestos en una preparación o pueden estar en una forma en la que se administran por medio de preparaciones distintas. El caso de la administración por medio de preparaciones distintas incluye una

5 administración simultánea y administraciones con diferencia de tiempo. En el caso de administraciones con diferencia de tiempo, se puede administrar en primer lugar el medicamento de la presente invención seguido de la administración del otro medicamento o se puede administrar en primer lugar el otro medicamento seguido de la administración del medicamento de la presente invención. Los métodos para cada administración son iguales o diferentes.

10 Las enfermedades que se previenen y/o se tratan mediante la medicación concomitante no se limitan especialmente. Se incluye cualquier complemento y/o mejora de enfermedad del efecto de prevención y/o tratamiento de los medicamentos de la presente invención.

15 Los otros medicamentos para el fin de complemento y/o mejora del efecto de prevención y/o tratamiento para estenosis del canal espinal de los medicamentos de la presente invención incluyen, por ejemplo, prostaglandinas, derivados de prostaglandinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), vitaminas, relajantes musculares, antidepressivos, inhibidores de óxido nítrico sintasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), antagonistas de receptores de aminoácidos excitatorios (por ejemplo, antagonistas del receptor de NMDA y antagonistas del receptor de AMPA, etc.), secuestradores de radicales, moduladores de astrocitos, inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) y fármacos inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina y FK506) y similares.

25 Algunos ejemplos de prostaglandinas (en lo sucesivo el presente documento, abreviadas como PG) incluyen agonistas del receptor de PG y similares. Algunos ejemplos de receptores de PG incluyen receptores PGE (EP1, EP2, EP3 y EP4), receptores PGD (DP y CRTH2), receptores PGF (FP), receptores PGI (IP), receptores TX (TP) y similares. Además, algunos ejemplos de derivados de prostaglandina incluyen limaprost, limaprost alfadex, beraprost y similares.

30 Algunos ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen sasapirina, salicilato sódico, aspirina, dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetil isopropilazuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sódica, clinoril, fenbufeno, nabumetona, proglumetacina, indometacina farnesilo, acemetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofenax-etilo, ketoprofeno, fenoprofeno calcio, ácido tiaprofénico, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, alminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, ácido mefenámico

35 aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, napageln pomada, epirizol, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, migrenina, Saridon, Sedes G, amipilo-N, Solvon, medicina para resfriado formulada en compuesto con pirina, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, fármaco combinado de cimetorida, medicina para resfriado formulada en compuesto con no pirina y similares.

40 Algunos ejemplos de relajantes musculares incluyen clorhidrato de tolperisona, clorzoxazona, clormezanona, metocarbamol, fenprobamato, mesilato de pridinol, carbamato de clorfenesina, baclofeno, clorhidrato de eperisona, aflocualona, clorhidrato de tizanidina, cloruro de alcuronio, cloruro de suxametonio, cloruro de tubocurarina, dantroleno sódico, bromuro de pancuronio, bromuro de vecuronio y similares.

45 Los antidepressivos incluyen antidepressivos tricíclicos o antidepressivos tetracíclicos. Algunos ejemplos de antidepressivos tricíclicos incluyen clorhidrato de imipramina, clorhidrato de desipramina, clorhidrato de clomipramina, maleato de trimipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de lofepramina, amoxapina, clorhidrato de dosulepina y similares. Algunos ejemplos de antidepressivos tetracíclicos incluyen maprotilina, mianserina y similares.

50 Algunos inhibidores de fosfodiesterasa (PDE) incluyen, por ejemplo, inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4 o inhibidores de PDE5 y similares. Algunos ejemplos de inhibidores de PDE4 incluyen Cilomilast (nombre comercial: Ariflo), Roflumilast (BY-217), Arofilina, OPC-6535, ONO-6126, IC-485, AWD-12-281, CC-10004, CC-1088, KW-4490, lirimilast, ZK-117137, YM-976, BY61-9987, CC-7085, CDC-998, MEM-1414, ND-1251, Bay19-8004, D-4396, PD-168787, Atizoram (CP-80633), Cipamfilina (BRL-61063), Rolipram, NIK-616, SCH-351591 o V-11294A y similares. Algunos ejemplos de inhibidores de PDE5 incluyen Sildenafil, citrato de Sildenafil y similares. Algunos ejemplos de otros inhibidores de PDE incluyen NT-702 y similares.

60 Algunos ejemplos de inhibidores de óxido nítrico sintasa incluyen N^ω-monometil-L-arginina (L-NMMA), N^ω-nitro-L-arginina (L-NNA), éster de metilo de N^ω-nitro-L-arginina (L-NAME), N^ω-amino-L-arginina (L-NAA), N^ω-ciclopropil-L-arginina (L-CPA), N^ω-alil-L-arginina (L-ALA), N^ω-nitro-L-arginina-p-nitroanilida, N^ω,N^ω-dimetilarginina, 2-iminobiotina, S-metil-L-tiocitruilina, S-etil-L-tiocitruilina, L-tiocitruilina, L-homotiocitruilina, 2-iminopiperidina, 2-iminohomopiperidina, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea (EIT), S-isopropilisotiourea, S,S'-(1,3-fenilenbis(1,2-etanodil))bisisotiourea, 2-aminotiazolina, 2-aminotiazol, N-(3-(aminometil)encil)-acetamigina, N⁶-(4,5-dihidrotiazol-2-il)ornitina, N^ω-iminoetil-ornitina (L-NIO), L-N⁶-(1-iminoetil)-lisina, 2-amino-5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazina (AMT), o (+)-trans-3-imino-5-

metil-7-cloro-2-azabicyclo[4.1.0]heptano y similares.

Algunos ejemplos de aldosa reductasa incluyen Tolrestat, Epalrestat, ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-tioxo-2H-1,4-benzoxazina-4-acético, Imirestat, Zenarestat y similares.

5 Algunos ejemplos de inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) incluyen 1,5-dihidroxiisoquinolina y similares.

10 La proporción en peso de los medicamentos de la presente invención y los otros medicamentos no se limita de forma particular.

Los otros medicamentos se pueden administrar en una combinación opcional de dos o más tipos que sean iguales o diferentes.

15 Además, algunos ejemplos de otros medicamentos para complementar y/o mejorar el efecto preventivo y/o de tratamiento de los medicamentos de la presente invención incluyen no solo los compuestos conocidos sino también un nuevo compuesto basado en el mecanismo descrito anteriormente.

20 Con el fin de usar los medicamentos de la presente invención, estos se administran normalmente a la totalidad o a una parte local del cuerpo humano por vía oral o parenteral.

25 Al mismo tiempo que es diferente con el medicamento usado en la presente invención, las dosis que se administran se determinan dependiendo, por ejemplo, de la edad, peso corporal, síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, y la duración del tratamiento. En el adulto humano, las dosis por persona son generalmente de 1 ng a 100 mg, mediante administración oral, hasta varias veces al día, y de 0,1 ng a 10 mg, hasta varias veces al día, o administración continua de 1 a 24 horas al día desde vena.

30 Como se ha mencionado anteriormente, las dosis dependen de diversas condiciones. Por lo tanto, hay casos en los que se pueden usar dosis inferiores o superiores a los intervalos descritos anteriormente.

35 Los medicamentos de la presente invención, o las medicaciones concomitantes combinadas de los medicamentos de la presente invención con otros medicamentos se pueden administrar en preparaciones sólidas para uso interno y preparaciones líquidas para uso interno cada una para administración oral, e inyecciones, uso externo, supositorios, gotas oculares o inhalaciones cada una para administración parenteral y similar.

Algunos ejemplos de preparaciones sólidas para uso interno para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y gránulos y similares. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

40 En tales preparaciones sólidas para uso interno, tal como una o más de las sustancias activas se pueden mezclar con vehículos (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina o almidón y similares), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona o metasilicato aluminato de magnesio y similares), disgregantes (por ejemplo, glicolato de celulosa de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio y similares), agentes estabilizantes, y adyuvantes de disolución (por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico y similares) y preparar de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Si se desea, las preparaciones sólidas para uso interno se pueden revestir con agentes de revestimiento (por ejemplo, azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa o ftalato de hidroxipropilmetil celulosa y similares), o se pueden revestir con dos o más películas. Y, además, el revestimiento puede incluir contención con cápsulas de materiales absorbibles tales como gelatina.

50 Las preparaciones líquidas para uso interno para administración oral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En tales preparaciones líquidas, una o más de las sustancias activas se pueden disolver, suspender o emulsionar en diluyentes usados habitualmente en la técnica (por ejemplo, agua purificada, etanol o una mezcla de los mismos y similares). Además tales preparaciones líquidas también pueden comprender algunos aditivos, tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, aromas, agentes conservantes o agentes de tamponamiento.

60 Las formas de dosificación de la preparación externa para administración parenteral incluyen, por ejemplo, pomada, gel, crema, emplastro, parche, linimento, propelente, inhalación, pulverización, gotas oculares y pulverización nasal y similares. Estos productos incluyen una o más de las sustancias activas y se preparan mediante un método conocido o un método habitual.

65 Las pomadas se preparan mediante un método conocido o un método habitual. Por ejemplo, se preparan por trituración o disolución de una o más sustancias activas en una base. El sustrato de la pomada se selecciona entre uno conocido o habitual. Por ejemplo, se usan solos o en combinación los seleccionados entre ácido graso superior o éster de ácido graso superior (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido

oleico, éster de ácido adípico, éster de ácido mirístico, éster de ácido palmítico, éster de ácido esteárico, éster de ácido oleico, y similares), cera (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena, ceresina, y similares), tensioactivo (por ejemplo, éster de ácido fosfórico de polioxitileno alquil éter, y similares), alcohol superior (por ejemplo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, y similares), aceite de silicona (por ejemplo, dimetilpolisiloxano, y similares), hidrocarburo (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida, y similares), glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol, y similares), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina, y similares), aceite animal (por ejemplo, aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano, escualeno, y similares), agua, aceleradores de absorción, agentes para prevenir la dermatitis de contacto. Además, pueden estar contenidos humectantes, agentes conservantes, estabilizantes, agentes antioxidantes, agentes aromatizantes, y similares.

Un gel se prepara mediante un método conocido o un método habitual. Por ejemplo, se prepara por disolución de una o más sustancias activas en una base. El sustrato de gel se selecciona entre uno conocido o habitual. Por ejemplo, se usan solos o en combinación los seleccionados entre alcohol inferior (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, y similares), agente gelificante (por ejemplo, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, etil celulosa, y similares), agente neutralizante (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina, y similares), tensioactivo (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol, y similares), goma, agua, acelerador de absorción, y agente para prevenir la dermatitis de contacto. Además, pueden estar contenidos agentes conservantes, agentes antioxidantes, agentes aromatizantes y similares.

Una crema se prepara mediante un método conocido o un método habitual. Por ejemplo, se prepara por disolución o emulsión de una o más sustancias activas en una base. El sustrato de crema se selecciona entre uno conocido o habitual. Por ejemplo, se usan solos o en combinación los seleccionados entre éster de ácido graso superior, alcohol inferior, hidrocarburo, polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, y similares), alcohol superior (por ejemplo, 2-hexildecanol, alcohol cetílico, y similares), agente emulgente (por ejemplo, polioxitileno alquil éter, éster de ácido graso, y similares), agua, acelerador de absorción, y agente para prevenir la dermatitis de contacto. Además, pueden estar contenidos agentes conservantes, agentes antioxidantes, agentes aromatizantes, y similares.

Un fomento se prepara mediante un método conocido o un método habitual. Por ejemplo, se prepara por disolución de una o más sustancias activas en una base para obtener una mezcla amasada y extensión de la mezcla amasada sobre un sustrato. El sustrato del fomento se selecciona entre uno conocido o habitual. Por ejemplo, se usan solos o en combinación los seleccionados entre espesante (por ejemplo, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina, metil celulosa, y similares), humectantes (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol, y similares), carga (por ejemplo, caolín, óxido de cinc, talco, calcio, magnesio, y similares), agua, agentes solubilizantes, agentes de adhesión, y agentes para prevenir la dermatitis de contacto. Además, pueden estar contenidos agentes conservantes, agentes antioxidantes, agentes aromatizantes, y similares.

Un parche se prepara mediante un método conocido o un método habitual. Por ejemplo, se prepara por disolución de una o más sustancias activas en una base, y extensión de la solución sobre un sustrato. El sustrato del parche se selecciona entre uno conocido o habitual. Por ejemplo, se usan solos o en combinación los seleccionados entre bases de polímero, grasas y aceites, ácidos grasos superiores, agentes de adhesión, y agentes para prevenir la dermatitis de contacto. Además, pueden estar contenidos agentes conservantes, agentes antioxidantes, agentes aromatizantes, y similares.

Un linimento se prepara mediante un método conocido o un método habitual. Por ejemplo, se prepara por disolución, suspensión o emulsión de una o más sustancias activas en uno o más tipos seleccionados entre agua, alcohol (por ejemplo, etanol, polietilenglicol, y similares), ácidos grasos superiores, glicerina, jabón, emulgentes, y agentes de suspensión. Además, pueden estar contenidos agentes conservantes, agentes antioxidantes, agentes aromatizantes, y similares.

Un propelente, una inhalación y una pulverización pueden comprender además de un diluyente usado habitualmente, un estabilizante tal como bisulfito sódico y un tampón de isotonización tal como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones y formas sólidas que se disuelven o se suspenden en un disolvente o disolventes para inyección inmediatamente antes de su uso. La inyección se usa después de disolver, suspender, o emulsionar una o más sustancias activas en un disolvente. Como disolvente, se usan solos o en combinación, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, y alcoholes tales como propilenglicol, polietilenglicol o etanol. Las inyecciones pueden comprender agentes estabilizantes, adyuvantes de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico o POLYSORBATE80 (marca comercial registrada), y similares), agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes calmantes, agentes de tamponamiento, conservantes. Estas inyecciones se pueden esterilizar en una etapa final, o se pueden preparar mediante manipulación aséptica. Además, estas inyecciones también se pueden fabricar en forma de formas sólidas estériles, por ejemplo, productos liofilizados, que se pueden disolver en agua estéril o algunos otros diluyentes estériles para inyección inmediatamente antes de su uso.

Las gotas oculares para administración parenteral incluyen solución oftálmica, suspensión oftálmica, emulsión oftálmica, solución oftálmica soluble cuando se usa, y, ocular.

5 Estas gotas oculares se preparan de acuerdo con un método conocido. Por ejemplo, se disuelven, suspenden o emulsionan una o más sustancias activas en un disolvente antes de su uso. Como disolvente para gotas oculares, se usan solos o en combinación, por ejemplo, agua purificada esterilizada, solución salina fisiológica, y otros disolventes acuosos o agentes no acuosos para inyección (por ejemplo, aceite vegetal, y similares). Si fuera necesario, las gotas oculares pueden contener agentes de isotonización (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada, y similares), agentes de tamponamiento (por ejemplo, fosfato sódico, acetato sódico, y similares),
10 tensioactivos (por ejemplo, polisolvate 80 (nombre comercial), estearato de polioxilo 40, aceite de ricino endurecido con polioxietileno, y similares), estabilizantes (por ejemplo, citrato sódico, edetato sódico, y similares), y antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno, y similares) seleccionados de forma apropiada. Estas gotas oculares se preparan por esterilización en el proceso final, o se preparan mediante tratamiento antiséptico. Además, se puede preparar un sólido estéril, por ejemplo, un producto liofilizado, y usarse después de disolver en agua destilada
15 esterilizada o agua purificada esterilizada para inyección estéril, u otro disolvente antes de su uso.

Las formas de dosificación de inhalaciones para administración parenteral incluyen aerosol, polvos para inhalación o líquidos para inhalación. Los líquidos para inhalación se pueden disolver o suspender en agua u otro disolvente apropiado según sea necesario.

20 Estas inhalaciones se preparan de acuerdo con un método conocido.

Por ejemplo, un líquido para inhalación se prepara por selección de aditivos apropiados entre antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio o parabeno, y similares), agentes colorantes, agentes de tamponamiento (por ejemplo, fosfato sódico o acetato sódico, y similares), agentes de isotonización (por ejemplo, cloruro sódico o glicerina concentrada, y similares), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo, y similares), o aceleradores de absorción, y similares, si fuera necesario.

30 Un polvo para inhalación se prepara por selección de aditivos apropiados entre agentes lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico y la sal del mismo, y similares), agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrina, y similares), agentes de dilución (por ejemplo, lactosa, celulosa, y similares), agentes colorantes, antisépticos (por ejemplo, cloruro de benzalconio o ácido p-aminobenzónico, y similares), aceleradores de absorción, y similares, si fuera necesario.

35 En el caso de administración del líquido para inhalación, se usa habitualmente pulverización (por ejemplo, atomizador, nebulizador, y similares) y en el caso de administración de polvo para inhalación, se usan aparatos de administración de inhalación para agentes en polvo.

40 Las demás composiciones para administración parenteral incluyen supositorios para administración intrarrectal y pesarios para administración vaginal que comprenden una o más de las sustancias activas y se pueden preparar mediante métodos conocidos por sí mismos.

45 Los medicamentos de la presente invención se pueden aplicar a seres humanos y a mamíferos (por ejemplo, mono, ganado, caballo, cerdo, oveja, perro, gato, rata, ratón, y similares) aparte de seres humanos.

Efecto de la invención

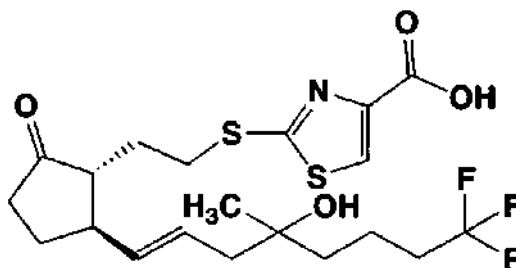
50 Los medicamentos de la presente invención son útiles para una terapia original de enfermedades del sistema nervioso periférico proporcionándose una acción regeneradora y/o protectora nerviosa.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

55 La presente invención se explica a continuación con detalle basándose en Ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos.

En las separaciones cromatográficas y TLC, los disolventes entre paréntesis muestran los disolventes de dilución y revelado, y las proporciones de los disolventes usados son en volumen.

60 A menos que se especifique otra cosa, los datos de RMN son datos de RMN ¹H. Los disolventes entre paréntesis en RMN muestran los disolventes usados para la medida. Todos los compuestos descritos en la presente descripción se nombran usando un programa de ordenador que nombra generalmente basándose en la IUPAC, que usa ACD/Name Batch (marca comercial registrada) o de acuerdo con el sistema de nomenclatura de la IUPAC. Por ejemplo, un compuesto representado por



se nombró ácido 2-[(2-[(1R,5R)-2-oxo-5-[(1E)-8,8,8-trifluoro-4-hidroxi-4-metil-1-octenil]ciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

5

Ejemplo 1 (Referencia): 4-ciclohexil-3-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (compuesto 1)

A una solución de 1-ciclohexilacetona (10 g) en 1,4-dioxano (70 ml) se añadieron bromoacetato de etilo (11 ml), cinc (9,1 g) y yodo (1,7 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se manipuló mediante ondas ultrasónicas durante 2 horas.

10 A la solución de reacción se añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 15 : 1) para dar el compuesto del título (15,8 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,15 (n-hexano : acetato de etilo = 10 : 1);

15 RMN ($CDCl_3$): δ 0,84-1,92, 2,37-2,58, 4,18.

Ejemplo 2 (Referencia): 4-ciclohexil-3-metil-1,3-butanodiol (compuesto 2)

A una solución suspendida de hidruro de litio y aluminio (3,68 g) en tetrahydrofurano (70 ml) se añadió gota a gota la solución del compuesto 1 (15,8 g) en tetrahydrofurano (30 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 35 minutos. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo a 0 °C hasta que cesa la formación de espuma, y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 5 N (10 ml). La temperatura de la solución de reacción se aumentó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. La solución de reacción se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1)

25 para dar el compuesto del título (9,0 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,24 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$): δ 0,84-2,13, 3,77-3,98.

Ejemplo 3 (Referencia): 1-ciclohexil-2-metil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)tio]-2- butanol (compuesto 3)

30

A una solución del compuesto 2 (5,95 g) en tolueno (60 ml) se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (1,1 g) e hidróxido sódico 5 N (27 ml) a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución suspendida de cloruro de tosilo (6,7 g) en tolueno (20 ml). La solución de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol (6,8 g), y la solución de reacción se agitó durante 3,5 horas a 60 °C. La solución de reacción se extrajo con terc-butoximetilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 17 : 3) para dar el compuesto del título (9,56 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,45 (tolueno : acetato de etilo = 4 : 1);

40 RMN ($CDCl_3$): δ 0,84-1,87, 1,92-2,11, 3,40-3,56, 7,45-7,67.

Ejemplo 4 (Referencia): 1-ciclohexil-2-metil-4-[(1-fenil-1H-tetrazol-5-il)sulfonil]-2- butanol (compuesto 4)

A una solución del compuesto 3 (9,56 g) en cloruro de metileno (138 ml) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (16,7 g) a 0 °C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La solución de reacción se concentró, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (10,4 g) que tenía los siguientes datos físicos.

50 TLC: f_R 0,50 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$): δ 0,88-1,89, 1,96-2,20, 3,82-3,95, 7,55-7,74.

Ejemplo 5 (Referencia): 5-({4-ciclohexil-3-metil-3-[(trimetilsilil)oxi]butil}sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol (compuesto 5)

A una solución del compuesto 4 (10,4 g) en cloruro de metileno (28 ml) se añadieron imidazol (3,8 g) y cloruro de trimetilsililo (5,3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una hora. A la solución de reacción se añadió agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para dar el compuesto del título (10,2 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,67 (n-hexano : acetato de etilo = 4 : 1);
RMN (CDCl₃): δ 0,13, 0,84-1,81, 1,90-2,15, 3,72-3,88, 7,54-7,76.

Ejemplo 6 (Referencia): 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-({terc-butil(difenil)silil)oxi}metil]-5-hidroxiciclopentil}etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 6)

A una solución de (3aR,4S,6aS)-4-({terc-butil(difenil)silil)oxi}metil)hexahidro-2H-ciclopenta[b]furano-2-ona (1,00 g) en tetrahidrofurano anhidro (9,00 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (97,0 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la solución de reacción se añadió agua a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de tartrato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. A una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml) en tetrahidrofurano anhidro (5,00 ml) se añadieron el residuo obtenido y una solución de diisopropiletilamina (1,29 ml) en tetrahidrofurano anhidro (9,00 ml) a -5 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la solución de reacción se añadió metanol anhidro (43,0 μ l) a -5 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la solución de reacción se añadió cloruro de trimetilsililo (0,49 ml) a -5 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadieron carbonato potásico (1,10 g), tioacetato potásico (578 mg) y dimetilformamida anhidra (20,0 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 50 °C. La solución de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con terc-butil metil éter, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. A una solución del residuo obtenido en etanol (13,0 ml) se añadieron tri-n-butilfosfina (0,07 ml), 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (657 mg) y carbonato potásico (770 mg) y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Además, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, agua y solución salina saturada. La solución de reacción se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (8,60 ml). A esto se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,86 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4 : 1) para dar el compuesto del título (624 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,36 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);
RMN (CDCl₃): δ 1,05, 1,38, 1,77, 2,82, 3,20, 3,58, 4,41, 7,41, 7,65, 7,96.

Ejemplo 7 (Referencia): 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(acetiloxi)-5-(hidroximetil)ciclopentil}etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 7)

A una solución del compuesto 6 (42,2 g) en piridina (75 ml) se añadió anhídrido acético (13 ml) a 0 °C, además se añadió 4-N,N-dimetilaminopiridina (453 mg) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo, y se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (140 ml) se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (110 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 7 : 3) para dar el compuesto del título (20,2 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,48 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1);
RMN (CDCl₃): δ 1,39, 1,44-2,16, 3,16-3,37, 3,53-3,75, 4,40, 5,23-5,35, 8,02.

Ejemplo 8 (Referencia): 2-({2-[(1R,2S,5S)-2-(acetiloxi)-5-formilciclopentil}etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 8)

A una solución del compuesto 7 (2,95 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) / acetato de etilo (30 ml) se añadieron trietilamina (7,8 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (4,5 g) a 10 °C, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (2,93 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,27 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);
RMN (CDCl₃): δ 1,32-1,49, 1,78-2,15, 2,35-2,51, 2,69-2,84, 3,10-3,31, 4,32-4,48, 5,29-5,37, 8,02, 9,67.

Ejemplo 9 (Referencia): 2-[[2-((1R,2S,5S)-2-(acetiloxi)-5-((1E)-5-ciclohexil-4-metil-4-((trimetilsilil)oxi)-1-pentenil]ciclopentil)etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 9)

A una solución del compuesto 5 (7,20 g) en dimetoxietano (40,0 ml) se añadió lentamente gota a gota bis(trimetilsilil)amida potásica (solución 0,5 M en tolueno, 32,0 ml), y la mezcla se agitó durante 60 minutos a -78 °C. A la solución de reacción se añadió lentamente gota a gota una solución del compuesto 8 (2,93 g) en dimetoxietano (40,0 ml), y la mezcla se agitó durante 25 minutos a -78 °C. La temperatura de reacción se aumentó a 0 °C, y la solución de reacción se agitó durante 50 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 9 : 1) para dar el compuesto del título (2,23 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,63 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,08-0,11, 0,79-2,24, 2,30-2,45, 3,11-3,37, 4,40, 5,16-5,32, 5,35-5,53, 8,02.

Ejemplo 10 (Referencia): 2-[[2-((1R,2S,5R)-2-(acetiloxi)-5-((1E)-5-ciclohexil-4-hidroxi-4-metil-1-pentenil]ciclopentil)etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 10)

A una solución del compuesto 9 (2,23 g) en acetato de etilo (10 ml) se añadió gota a gota solución 4 N de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (9,4 ml) lentamente a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico lentamente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 1) para dar el compuesto del título (1,41 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,33 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,81-2,23, 2,31-2,50, 3,16-3,35, 4,40, 5,19-5,40, 5,42-5,62, 8,02.

Ejemplo 11 (Referencia): ácido 2-[[2-((1R,2R,5S)-2-((1E)-5-ciclohexil-4-hidroxi-4-metil-1-pentenil]-5-hidroxiciclopentil)etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 11)

A una solución del compuesto 10 (1,32 g) en metanol (25 ml) se añadió gota a gota solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (6,4 ml) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C, a la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (1,14 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,39 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,84-2,25, 2,33-2,53, 2,77-3,92, 4,48-4,57, 5,28-5,40, 5,42-5,57, 8,08.

Ejemplo 12 (Referencia): ácido 2-[[2-((1R,2S,5R)-2-(acetiloxi)-5-((1E)-5-ciclohexil-4-hidroxi-4-metil-1-pentenil]ciclopentil)etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 12)

Se disolvió el compuesto 11 (486 mg) en piridina (6,00 ml) y a esto se añadió anhídrido acético (0,21 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (540 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,72 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,83-2,28, 2,31-2,51, 3,06-3,53, 5,27-5,44, 5,45-5,62, 8,09.

Ejemplo 13 (Referencia): acetato de (10S,12E,13aR,16S,16aR)-10-(ciclohexilmetil)-10-metil-8-oxo-1,10,11,13a,14,15,16,16a-octahidro-2H,8H-7,4-(azeno)ciclopenta[[[1,5,7]oxaditiaciclopentadecin-16-ilo (compuesto 13)

A una solución del compuesto 12 (531 mg) en tetrahydrofurano anhidro (11 ml) se añadieron trietilamina (0,18 ml) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,19 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente después de haberse agitado durante una hora. A la solución de reacción se añadió tolueno anhidro (90 ml), y la mezcla se filtró. El filtrado obtenido se añadió a una solución de 4-(dimetilamino)piridina (654 mg) en tolueno anhidro (100 ml) a 100 °C y se dejó que la mezcla volviera a temperatura ambiente. La solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 19 : 1) para dar el compuesto del título (225 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,48 (n-hexano : acetato de etilo = 4 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,84-2,30, 2,38, 2,59-2,99, 3,25-3,42, 5,24-5,37, 5,37-5,53, 5,54-5,73, 7,92.

Ejemplo 14 (Referencia): ácido 2-[(2-[(1R,2R,5S)-2-[(1E,4S)-5-ciclohexil-4-hidroxi-4-metil-1-pentenil]-5-hidroxiciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 14)

A una solución del compuesto 13 (225 mg) en una solución mixta de metanol y tetrahidrofurano (8,0 ml) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,71 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 2 N (2,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con agua y solución salina saturada. La solución de reacción se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (214 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,39 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,85-2,26, 2,34-2,56, 2,83-3,01, 3,18-3,69, 4,49-4,56, 5,34, 5,40-5,56, 8,07.

Ejemplo 15 (Referencia): 2-[(2-[(1R,2R,5S)-2-[(1E,4S)-5-ciclohexil-4-hidroxi-4-metil-1-pentenil]-5-hidroxiciclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 15)

A una solución del compuesto 14 (214 mg) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) se añadieron carbonato potásico (261 mg) y yodoetano (0,08 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 2) para dar el compuesto del título (225 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,18 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,83-2,12, 2,16, 2,30-2,46, 2,82-2,95, 3,52-3,67, 4,39, 4,44-4,51, 5,24-5,52, 7,97.

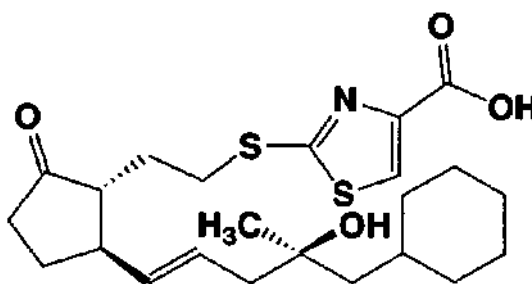
Ejemplo 16 (Referencia): 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-ciclohexil-4-hidroxi-4-metil-1-pentenil]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 16)

A una solución del compuesto 15 (225 mg) en una solución de dimetilsulfóxido (2,0 ml) / acetato de etilo (4,0 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,65 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (298 mg) a 10 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 7 : 3) para dar el compuesto del título (188 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,26 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,81-2,28, 2,31-2,61, 3,37-3,47, 4,41, 5,47, 5,60-5,76, 8,01.

Ejemplo 17 (Referencia): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-5-ciclohexil-4-hidroxi-4-metil-1-penten-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 17): en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como compuesto 17.



A una solución del compuesto 16 (188 mg) en dimetilsulfóxido (20 ml) / solución tamponada con fosfato (20 ml) se añadió esterasa de hígado porcino (1,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de sulfato de amonio, ácido clorhídrico 1 N, agua y solución salina saturada. La solución de reacción se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (156 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,61 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,85-1,87, 1,90-2,30, 2,32-2,58, 3,36, 5,52, 5,62-5,77, 8,11.

Ejemplo 18 (5) ~ (19)

Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9→Ejemplo 10→Ejemplo 11→Ejemplo 15→Ejemplo 16→Ejemplo 17 usando el compuesto correspondiente en lugar del compuesto 5, se obtuvieron los siguientes compuestos.

Ejemplo 18 (5): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1,7-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 18-5)

TLC: f_R 0,50 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

5 RMN ($CDCl_3$) : δ 1,17-1,21, 1,44-1,56, 1,62, 1,68, 1,91-2,32, 2,36-2,53, 3,36, 5,03-5,15, 5,53, 5,62-5,77, 8,11.

Ejemplo 18 (6): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,7-dimetil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 18-6)

10 TLC: f_R 0,53 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 1,18-1,22, 1,54-1,70, 1,73-1,75, 1,92-2,31, 2,35-2,58, 3,36, 4,66-4,75, 5,53, 5,63-5,78, 8,11.

Ejemplo 18 (11): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-octen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 18-11)

15 TLC: f_R 0,40 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 1,02-1,18, 1,40-1,53, 1,58-1,79, 1,89-2,61, 3,28-3,45, 5,57, 5,68-5,85, 8,11.

Ejemplo 18 (13): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-nonen-7-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 18-13)

20 TLC: f_R 0,35 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 1,18, 1,56-1,74, 1,77, 1,88-2,60, 3,36, 3,70-4,00, 5,51, 5,68, 8,10.

Ejemplo 18 (17): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-4-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 18-17)

25 TLC: f_R 0,62 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,81-0,96, 1,19-1,45, 1,57-1,75, 1,86-2,59, 3,28-3,45, 5,42-5,68, 8,08-8,14.

Ejemplo 18 (19): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-hidroxi-4-metil-1,6-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 18-19)

30 TLC: f_R 0,48 (acetato de etilo : metanol : agua = 40 : 10 : 1);

35 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,99, 1,12-1,19, 1,56-1,77, 1,89-2,61, 3,36, 5,23-5,90, 8,09.

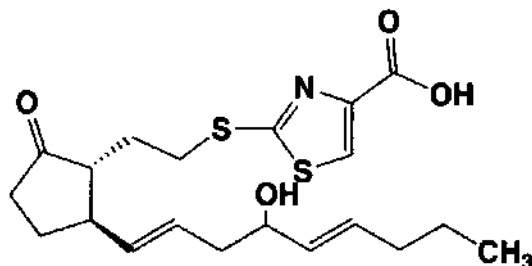
Ejemplo 19 (Referencia): 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 19)

40 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 9→Ejemplo 11→Ejemplo 15→Ejemplo 16 usando 1-fenil-5-[[[(4E)-3-[(trimetilsilil]oxi)-4-octen-1-il]sulfonil]-1H-tetrazol en lugar del compuesto 5, se obtuvo el compuesto del título (210 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,50 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

45 RMN ($CDCl_3$) : δ -0,03-0,08, 0,83-0,96, 1,33-1,46, 1,56-1,70, 1,82-2,54, 3,21-3,54, 3,96-4,41, 4,40, 5,23-5,69, 8,02.

Ejemplo 20: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 20)



50 Una solución del compuesto 19 (119 mg) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (97 mg) en metanol (4,0 ml) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de que la solución de reacción se diluyera en acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : n-hexano = 1 : 2→1 : 1).

55 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando el compuesto obtenido en lugar del compuesto 16, se obtuvo el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,58 (cloruro de metileno : metanol = 4 : 1);
 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,89, 1,30-1,48, 1,54-1,77, 1,88-2,58, 3,21-3,55, 3,98-4,29, 5,26-5,86, 8,10.

Ejemplo 20 (2) ~ Ejemplo 20 (3)

5 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9→Ejemplo 11→Ejemplo 15→Ejemplo 16→Ejemplo 20 usando el compuesto correspondiente en lugar del compuesto 5, se obtuvieron los siguientes compuestos.

10 **Ejemplo 20 (2): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-5-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 20-2)**

TLC: f_R 0,55 (cloruro de metileno : metanol = 4 : 1);
 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,89, 1,30-1,43, 1,53-1,74, 1,86-2,60, 3,22-3,49, 3,99-4,09, 5,37, 5,43-5,64, 8,09.

15 **Ejemplo 20 (3): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 20-3)**

20 TLC: f_R 0,26 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);
 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,90-1,06, 1,41-1,59, 1,60-2,27, 2,34-2,60, 3,14-3,51, 4,28-4,55, 5,57, 5,63-5,80, 8,09-8,12.

Ejemplo 21 (Referencia): (5R)-5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil-1-(2-hidroxi)etil-2-pirrolidinona (compuesto 21)

25 A una solución de (5R)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (50 g) en dimetilformamida (434 ml) se añadieron imidazol (35 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (68,7 g) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en agua fría, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano anhidro (869 ml) se añadió terc-butoxido potásico (53,6 g) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (53 ml), y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio que se enfrió a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. A una solución del residuo obtenido en una solución (869 ml) de tetrahidrofurano/etanol (7:1) se añadió borohidruro sódico (49 g) y metanol (30 ml) en un baño de hielo, y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio que se enfrió a 0 °C, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (118,8 g) que tenía los siguientes datos físicos. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

40 TLC: f_R 0,15 (acetato de etilo);
 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,07, 0,89, 1,60, 1,75-1,94, 2,06-2,24, 2,24-2,58, 3,21-4,07.

Ejemplo 22 (Referencia): etanoato de S-2-[(2R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil]-5-oxo-1-pirrolidinil]etil (compuesto 22)

45 A una solución del compuesto 21 (118,8 g) y trietilamina (72,6 ml) en tetrahidrofurano (869 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (37 ml) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0 °C. A la solución de reacción se añadieron dimetilformamida (1,2 l), carbonato potásico (90 g) y ácido tioacético potásico (99 g), y la mezcla se agitó durante 50 minutos a 50 °C. La solución de reacción se vertió en agua fría, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (143,99 g) que tenía los siguientes datos físicos. Este compuesto se usó en la siguiente reacción sin purificarse.

50 TLC: f_R 0,66 (acetato de etilo);
 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,05, 0,06, 0,88, 1,77-1,94, 1,99-2,19, 2,19-2,57, 2,93-3,14, 3,14-3,32, 3,40-3,96.

55 **Ejemplo 23 (Referencia): 2-[(2-[(2R)-2-(hidroximetil)-5-oxo-1-pirrolidinil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxilato de butilo (compuesto 23)**

60 A una solución del compuesto 22 (143,99 g) en n-butanol (869 ml) se añadieron 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (102,53 g), tributilfosfina (10,7 ml) y carbonato potásico (96 g) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La solución de reacción se vertió en agua fría, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. A una solución del residuo obtenido (205,75 g) en acetato de etilo (489 ml) se añadieron una solución (244 ml) de ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo y n-butanol (400 ml), y la mezcla se agitó durante una hora a 45 °C. A la solución de reacción se añadió tolueno, y la mezcla se concentró. El residuo obtenido que se dividió a la mitad en dos veces y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol = 9 : 1) para dar el compuesto

del título (143 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: f_R 0,58 (acetato de etilo : metanol = 9 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,35-4,75, 0,97, 1,35-1,54, 1,65-1,81, 1,82-1,98, 2,06-2,23, 2,23-2,57, 3,30-3,96, 4,33, 7,99.

5 Ejemplo 24 (3)

Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 8→Ejemplo 9→Ejemplo 10→Ejemplo 11 usando el compuesto 5, o 5-({3,6-dimetil-3-[(trimetilsilil)oxi]heptil}sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol o 5-({3-metil-3-[(trimetilsilil)oxi]-4-nonin-1-il}sulfonil)-1-fenil-1H-tetrazol en lugar del compuesto 5, y el compuesto 23 en lugar del compuesto 7, se obtuvo el siguiente compuesto.

Ejemplo 24 (3): ácido 2-[(2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxo-1-pirrolidinil)etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 24-3)

15 TLC: f_R 0,50 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 8 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,78-0,99, 1,28-1,57, 1,65-1,89, 2,08-2,61, 2,75-4,84, 3,19-3,46, 3,44-3,67, 3,68-3,94, 4,01-4,25, 5,20-5,58, 5,71-6,06, 8,08.

20 Ejemplo 25 (1) ~ Ejemplo 25 (5b)

Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9→Ejemplo 10→Ejemplo 11→Ejemplo 12→Ejemplo 13→Ejemplo 14→Ejemplo 15→Ejemplo 16→Ejemplo 17 usando los compuestos correspondientes en lugar del compuesto 5, se obtuvieron los siguientes compuestos.

25 **Ejemplo 25 (1): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4-metil-1-nonen-1-il]-5-oxociclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 25-1)**

TLC: f_R 0,60 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

30 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,89 (t, J = 6,68 Hz, 3H), 1,11-1,78 (m, 12H), 1,86-2,61 (m, 9H), 3,24-3,47 (m, 4H), 5,53 (dd, J = 15,00, 8,25 Hz, 1H), 5,62-5,77 (m, 1H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 25 (2):

35 **Menos polar: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 25-2a)**

TLC: f_R 0,64 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

40 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,95 (d, J = 6,60 Hz, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,58-1,88 (m, 2H), 1,91-2,26 (m, 7H), 2,27-2,57 (m, 4H), 3,20-3,53 (m, 2H), 4,49-6,26 (m, 2H), 5,56 (dd, J = 15,21, 7,88 Hz, 1H), 5,65-5,83 (m, 1H), 8,10 (s, 1H).

Más polar: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 25-2b)

TLC: f_R 0,61 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

45 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,93 (d, J = 6,97 Hz, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,57-1,84 (m, 2H), 1,87-2,26 (m, 7H), 2,26-2,62 (m, 4H), 3,23-3,54 (m, 2H), 3,63-5,17 (m, 2H), 5,56 (dd, J = 15,21, 8,25 Hz, 1H), 5,67-5,88 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo 25 (5):

50 **Menos polar: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 25-5a)**

TLC: f_R 0,63 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

55 RMN ($CDCl_3$) : δ 0,38-3,85 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,27-1,54 (m, 7H), 1,55-1,78 (m, 1H), 1,93-2,62 (m, 11 H), 3,10-3,60 (m, 2H), 5,47-5,65 (m, 1H), 5,66-5,86 (m, 1H), 8,11 (s, 1H).

Más polar: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil]tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 25-5b)

60 TLC: f_R 0,63 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,35-3,01 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,17-1,54 (m, 7H), 1,54-1,76 (m, 1H), 1,89-2,65 (m, 11 H), 3,20-3,53 (m, 2H), 5,50-5,64 (m, 1H), 5,68-5,88 (m, 1H), 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 26 (Referencia): 2-((2-((1R,2S,5R)-2-(acetoxi)-5-((1E)-4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)-7-metil-1,7-octadien-1-il)ciclopentil]etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 26)

Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando 5-((3-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)-6-metil-6-heptan-1-il)sulfonil]-1-fenil-1H-tetrazol en lugar del compuesto 5, se obtuvo el compuesto del título (389 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,51 (n-hexano : acetato de etilo = 3 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,01-0,12 (m, 6H), 0,80-0,97 (m, 9H), 1,30-2,23 (m, 22H), 2,24-2,48 (m, 1H), 3,07-3,37 (m, 2H), 3,57-3,73 (m, 1H), 4,39 (c, J = 7,14 Hz, 2H), 4,57-4,74 (m, 2H), 5,13-5,34 (m, 2H), 5,36-5,55 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

Ejemplo 27 (Referencia): ácido 2-((2-((1R,2R,5S)-2-((1E)-4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)-7-metil-1,7-octadien-1-il)-5-hidroxyciclopentil]etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 27)

A una solución del compuesto 26 (389 mg) en etanol (3 ml) se añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, y la mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió en un baño de hielo, se ajustó a pH 5 mediante la adición de solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (314 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,38 (cloruro de metileno : metanol = 4 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,30-2,24 (m, 15H), 2,27-2,50 (m, 1H), 2,74-2,97 (m, 1H), 3,47-3,78 (m, 3H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 2H), 5,14-5,32 (m, 1H), 5,32-5,54 (m, 1H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 28 (Referencia): 2-((2-((1R,2R,5S)-2-((1E)-4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)-7-metil-1,7-octadien-1-il)-5-hidroxyciclopentil]etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 28)

A una solución del compuesto 27 (314 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron carbonato potásico (334 mg) y yodoetano (96 μ l), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró para dar el compuesto del título (315 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,39 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,04 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,26-2,10 (m, 16H), 2,16 (t, J = 6,50 Hz, 2H), 2,23-2,45 (m, 1H), 2,76-2,98 (m, 1H), 3,48-3,74 (m, 3H), 4,38 (c, J = 7,14 Hz, 2H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,58-4,73 (m, 2H), 5,15-5,30 (m, 1H), 5,30-5,50 (m, 1H), 7,95 (s, 1H).

Ejemplo 29 (Referencia): 2-((2-((1R,2R)-2-((1E)-4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)-7-metil-1,7-octadien-1-il)-5-oxociclopentil]etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 29)

A una solución del compuesto 28 (315 mg) en acetato de etilo (1,5 ml) se añadieron dimetilsulfóxido (1,5 ml), diisopropiletilamina (0,84 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (387 mg) en un baño de agua, y la mezcla se agitó durante una hora. A la solución de reacción se añadió solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, y la mezcla se agitó exhaustivamente. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 90 : 10 \rightarrow 67 : 33) para dar el compuesto del título (279 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_f 0,51 (n-hexano : acetato de etilo = 2 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 0,01-0,12 (m, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,39 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,46-1,68 (m, 3H), 1,70 (s, 3H), 1,81-2,53 (m, 11 H), 3,24-3,55 (m, 2H), 3,59-3,76 (m, 1H), 4,39 (c, J = 7,14 Hz, 2H), 4,58-4,74 (m, 2H), 5,32-5,50 (m, 1H), 5,50-5,71 (m, 1H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo 30 (Referencia) :

Menos polar: 2-((2-((1R,2R)-2-((1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il)-5-oxociclopentil]etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 30a)

Más polar: 2-((2-((1R,2R)-2-((1E,4R)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il)-5-oxociclopentil]etil)tio)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (compuesto 30b)

Una solución del compuesto 29 (279 mg) en metanol (5 ml) se enfrió en un baño de hielo y a esto se añadió ácido p-toluenosulfónico (17,6 mg). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió agua en hielo. La mezcla se agitó exhaustivamente, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 75 : 25 \rightarrow 55 : 45) para dar los compuestos del título (compuesto 30a: 57 mg, compuesto 30b: 66 mg) que tenían los siguientes datos físicos.

Compuesto 30a :

TLC: f_R 0,50 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

5 RMN ($CDCl_3$) : δ 1,39 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,79-1,96 (m, 1H), 1,96-2,58 (m, 10H), 3,25-3,43 (m, 1H), 3,43-3,58 (m, 1H), 3,58-3,75 (m, 1H), 4,38 (c, J = 7,14 Hz, 2H), 4,60-4,76 (m, 2H), 5,51 (dd, J = 15,20, 8,00 Hz, 1H), 5,68 (ddd, J = 15,20, 7,50, 6,40 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H).

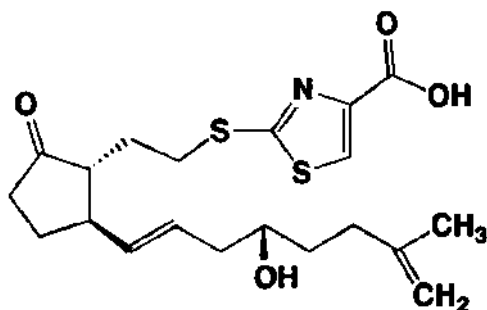
Compuesto 30b :

10 TLC: f_R 0,46 (n-hexano : acetato de etilo = 1 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 1,39 (t, J = 7,14 Hz, 3H), 1,48-1,70 (m, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,79-2,60 (m, 11 H), 3,42 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 3,52-3,71 (m, 1H), 4,38 (c, J = 7,14 Hz, 2H), 4,62-4,76 (m, 2H), 5,51 (dd, J = 15,30, 8,00 Hz, 1H), 5,68 (dt, J = 15,30, 6,80 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H).

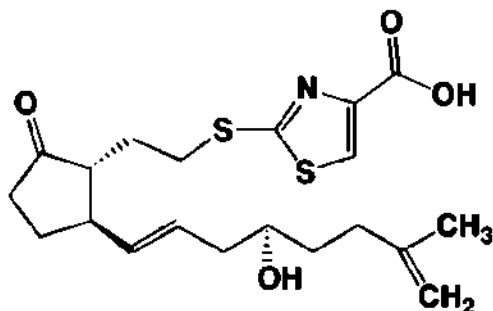
15 **Ejemplo 31:**

Origen menos polar: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 31a)



20

Origen más polar: ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 31b)



25

A una solución del compuesto 30a (57 mg) en etanol (2 ml) se añadieron solución tamponada con fosfato (10 ml) y esterasa de hígado porcino (0,70 ml), y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de sulfato de amonio, y la mezcla se agitó exhaustivamente. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de ácido cítrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno : metanol = 9 : 1) para dar el compuesto 31 a (52 mg).

30

35 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente usando el compuesto 30b (66 mg) en lugar del compuesto 30a, se obtuvo compuesto 31b (38 mg).

Compuesto 31a:

40 TLC: f_R 0,40 (cloruro de metileno : metanol = 4 : 1);

RMN ($CDCl_3$) : δ 1,51-1,71 (m, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,84-2,60 (m, 11 H), 3,22-3,49 (m, 2H), 3,59-3,79 (m, 1H), 4,64-4,76 (m, 2H), 5,53 (dd, J = 15,20, 7,80 Hz, 1H), 5,66 (ddd, J = 15,20, 7,80, 6,00 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

Compuesto 31b:

TLC: r_R 0,40 (cloruro de metileno : metanol = 4 : 1);

5 RMN ($CDCl_3$) : δ 1,50-1,82 (m, 6H), 1,86-2,59 (m, 11 H), 3,26-3,47 (m, 2H), 3,58-3,78 (m, 1H), 4,71 (d, J = 5,12 Hz, 2H), 5,53 (dd, J = 15,23, 7,80 Hz, 1H), 5,67 (dt, J = 15,23, 6,72, 6,59 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H).

Ejemplo 31 (2) ~ Ejemplo 31 (5)

10 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 26→Ejemplo 27→Ejemplo 28 →Ejemplo 29→Ejemplo 30→Ejemplo 31 usando los compuestos correspondientes en lugar del compuesto 5, se obtuvieron los siguientes compuestos.

Ejemplo 31 (2): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-8-metil-1,8-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 31-2)

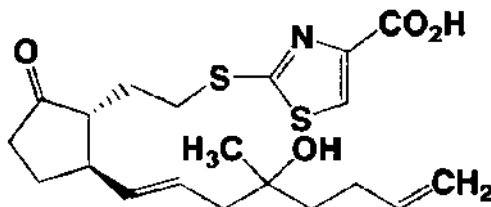
15 TLC: r_R 0,56 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);
 RMN ($CDCl_3$) : δ 1,38-1,55 (m, 4H), 1,54-2,35 (m, 13H), 2,36-2,62 (m, 2H), 3,23-3,51 (m, 2H), 3,56-3,88 (m, 3H), 4,69 (dd, J = 10,06, 0,73 Hz, 2H), 5,54 (dd, J = 15,18, 7,86 Hz, 1H), 5,60-5,78 (m, 1H), 8,10 (s, 1H).

20 **Ejemplo 31 (5): ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)sulfonyl]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 31-5)**

25 TLC: r_R 0,44 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);
 RMN ($CDCl_3$) : δ 1,55-1,72 (m, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,88-2,50 (m, 11 H), 3,52-3,89 (m, 3H), 4,72 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 5,52 (dd, J = 14,82, 8,04 Hz, 1H), 5,59-5,74 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 32:

30 **ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto 32)**



35 Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 9→Ejemplo 10→Ejemplo 11→Ejemplo 15→Ejemplo 16→Ejemplo 17 usando 5-({3-metil-3-[(trimetilsilil)oxi]-6-heptan-1-il}sulfonyl)-1-fenil-1H-tetrazol en lugar del compuesto 5, se obtuvo el compuesto del título que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: r_R 0,60 (acetato de etilo : metanol : ácido acético = 15 : 1 : 1);

40 RMN ($CDCl_3$) : δ 1,18 (s, 3H), 1,46-1,73 (m, 3H), 1,84-2,29 (m, 9H), 2,30-2,58 (m, 2H), 3,35 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 4,89-5,09 (m, 2H), 5,51 (dd, J = 15,75, 6,96 Hz, 1H), 5,59-5,92 (m, 2H), 8,09 (s, 1H).

Ejemplo biológico

45 Se probó, por ejemplo, mediante los siguientes experimentos que un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 tiene una actividad regeneradora y/o protectora de nervios.

La operación completa se llevó a cabo usando métodos usados convencionalmente basados en técnicas biológicas fundamentales. Además, con el fin de evaluar los compuestos de la presente invención, se añadió la mejora de la medida de precisión y/o la mejora de la medida de sensibilidad de la siguiente forma. A continuación se muestran los métodos experimentales con detalle.

50 (1) Medida de las actividades de agonista de EP2 y agonista de EP3

(1-1) Medida de la actividad agonista de EP2 (medida de la concentración de AMP cíclico intracelular (AMPC) (ensayo de AMPC))

55 Cultivo celular

Una célula de expresión forzada de receptor EP2 de rata (célula rEP2-CHO) se incubó en una incubadora (5 % de

CO₂) a 37 °C usando Medio Eagle Esencial Mínimo (Sigma, M4526) al que se habían añadido un 10 % de suero bovino fetal (FBS, JRH) y 1/100 de volumen total de Penicilina Estreptomina Glutamina (GIBCO, 10378-016). Las células que alcanzaron la confluencia se exfoliaron usando tripsina y se suspendieron en un medio (medio MEM que contenía un 10 % de FBS) hasta una densidad de 2,0 x 10⁵ células por ml. La suspensión preparada de ese modo se pipeteó en una placa de 24 pocillos para que tuviera porciones de 1,0 x 10⁵ células por pocillo y se incubó durante 48 horas.

Tratamiento con compuesto

Después del cultivo, cada pocillo de la placa se lavó con Medio Alfa Medio Esencial Mínimo (medio α -MEM; GIBCO, 41061-029 (500 μ l)) y se incubó durante 10 minutos en una incubadora (5 % CO₂) a 37 °C por adición del medio α -MEM (500 μ l) complementado con diclofenaco sódico (2 μ mol/l). Después de esto, el medio se descartó. Se añadió tampón de ensayo (1 % de albúmina de suero bovino (BSA) que contenía medio α -MEM complementado con diclofenaco sódico (2 μ mol/l) e isobutil metil xantina (IBMX, 1 mmol/l)) a cada pocillo en la placa en porciones de 450 μ l/pocillo, y se llevó a cabo de nuevo el cultivo durante 10 minutos. El tratamiento con compuesto se llevó a cabo por adición de 50 μ l de una solución de compuesto (al 5 % en DMSO) que se preparó usando el tampón de ensayo a una concentración 10 veces su concentración inicial a cada pocillo de la placa y llevando a cabo el cultivo en una incubadora (5 % de CO₂) a 37 °C durante 10 minutos. Después del tratamiento con compuesto, la reacción se detuvo por adición de un 10 % de ácido tricloroacético (500 μ l) a cada pocillo, y la muestra se congeló a -80 °C.

Medida de la concentración de AMPc

La muestra congelada se descongeló y se transfirió a un tubo de microcentrifugación para centrifugarse (15.000 rpm, 4 °C, 3 minutos). A continuación se recogió el sobrenadante (500 μ l). Al sobrenadante, se añadieron 500 μ l de una solución de extracción (solución de cloroformo que contenía tri-n-octilamina (0,5 mol/l)) y se centrifugó de nuevo (15.000 rpm, 4 °C, 3 minutos). A continuación se recogió la capa superior (100 μ l). Usando la capa superior como muestra, se midió la concentración de AMPc mediante un sistema de EIA de AMPc (Sistema de Inmunoensayo Enzimático de AMPc, Amersham Biosciences).

Análisis de datos

Se compararon las fuerzas de actividad de los compuestos respectivos calculando sus valores de CE₅₀. El valor de CE₅₀ se calculó con respecto a la cantidad cambiada de la concentración de AMPc cuando se añadió PGE₂ (1 μ mol/l) en lugar de cada compuesto como la cantidad cambiada máxima, y definiendo el valor que da la mitad de la cantidad cambiada como la concentración de cada compuesto.

(1-2) Medida de la actividad agonista de EP3 (formación de imágenes en tiempo real de la concentración de calcio intracelular (ensayo de Ca²⁺))

Cultivo celular

Una célula de expresión forzada de receptor EP3 de rata (célula rEP3-CHO) se incubó en una incubadora (5 % de CO₂) de 37 °C usando Medio Eagle Esencial Mínimo (Sigma, M4526) al que se añadieron un 10 % de suero bovino fetal (FBS, JRH) y 1/100 de volumen total de Penicilina Estreptomina Glutamina (GIBCO, 10378-016). Las células que alcanzaron la confluencia se exfoliaron usando tripsina y se suspendieron en un medio (medio MEM que contenía un 10 % de FBS) hasta una densidad de 1,0 x 10⁵ células por ml. La suspensión preparada de ese modo se pipeteó en una placa de 96 pocillos correspondiente de FDSS-3000 (Hamamatsu Photonics) en porciones de 100 μ l por pocillo y se incubó durante 48 horas.

Medida de la concentración de calcio intracelular

Después de la incubación, el fluido de cultivo se retiró de cada pocillo de la placa y a esto se añadieron un tampón de carga Fura2 (10 % de FBS que contenía medio MEM complementado con Fura2-AM (5 μ mol/l), HEPES (10 mmol/l), probenecid (2,5 mmol/l) e indometacina (20 μ mol/l)), seguido de incubación en una incubadora (5 % de CO₂) a 37 °C. Después de esto, se retiró el tampón de carga de Fura2. Cada pocillo se lavó dos veces (100 μ l x 2) usando un tampón de lavado (0,1 % de BSA que contenía tampón Hanks-HEPES complementado con probenecid (2,5 mmol/l) e indometacina (2 μ mol/l)), 120 μ l de un tampón de ensayo (1 % de BSA que contenía tampón Hanks-HEPES complementado con probenecid (2,5 mmol/l) e indometacina (2 μ mol/l)), y a continuación se incubó en una incubadora (5 % de CO₂) a 37 °C durante 30 minutos. Se dejó reposar la placa durante un período adicional de 15 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y se sometió a formación de imágenes en tiempo real de la concentración de calcio intracelular usando FDSS-3000. La solución de compuesto (al 5 % en DMSO) se preparó hasta 5 veces la concentración de su concentración final. Después de preincubación de la placa durante 5,5 minutos, se añadieron directamente 30 μ l del mismo a cada pocillo. Se llevó a cabo la medida continua de la intensidad de fluorescencia durante 3 minutos después de la adición de compuesto.

65

Análisis de datos

Se comparó la intensidad de actividad de cada compuesto mediante el cálculo de sus valores de CE₅₀. El valor de CE₅₀ se calculó con respecto a la media de la cantidad cambiada de la concentración de calcio cuando se añadió PGE₂ (100 nmol/l) en lugar de cada compuesto como la cantidad cambiada máxima, y definiendo el valor que da la mitad de la cantidad cambiada como la concentración de cada compuesto. A este respecto, la cantidad cambiada de la concentración de calcio se calculó restando la proporción de la "intensidad de fluorescencia a 500 nm con una luz de excitación de 380 nm" con respecto a la "intensidad de fluorescencia a 500 nm con una luz de excitación de 340 nm" (Ex340/Ex380) durante 10 a 20 segundos antes de la adición del compuesto o el medio desde el valor de pico de Ex340/Ex380 durante 3 minutos después de la adición del compuesto o el medio.

Resultados

Las actividades de agonista de EP2 y de agonista de EP3 de los compuestos representados por la fórmula (I) se midieron usando el método anterior. Por ejemplo, los valores de CE₅₀ de agonista de EP2 y de agonista de EP3 del ácido 2-[[2-((4S)-4-((1E,3R)-3-[1-(4-fluorobutil)ciclobutil]-3-hidroxi-1-propenil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etil]sulfanil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (compuesto A) fueron 0,016 µM y 0,099 µM, respectivamente, mientras que los valores de CE₅₀ de agonista de EP2 y de agonista de EP3 del compuesto 17 fueron 0,011 µM y 0,031 µM, respectivamente.

(2) Medida de la actividad de aceleración de reparación del nervio de la cauda equina

Se preparó un modelo de alteración de marcha de compresión del nervio de la cauda equina mediante el método de Takenobu *et al.* (J. Neurosci. Methods, 104 (2), 191-198, 2002). En concreto, se anestesió una rata con pentobarbital sódico y, después de afeitar su región dorsal, se fijó en una posición abdominal. Después de la desinfección de la región dorsal con gluconato de clorhexidina (hibitane líquido al 5 %; Sumitomo Pharmaceuticals), se practicó una incisión media en la cintura para exponer la columna espinal. Después de la excisión de la quinta gémula lumbar, se insertó una goma de silicona de 1 x 4 x 1,25 mm (alto x longitud x ancho) en los canales espinales lumbares cuarto y sexto desde un pequeño orificio en el arco vertebral perforado con una minitaladradora. Con el fin de evitar infecciones, se añadió gota a gota bencilpenicilina potásica (Penicilina G Potásica Cristalina Meiji; Meiji Seika Kaisha, Ltd.) a la parte de la incisión y se inyectó por vía intramuscular en partes del muslo. El músculo y la piel de la parte de la incisión se cosieron con una sutura quirúrgica, y se aplicó tintura de yodo a la parte cosida. Los animales del grupo de operación falso se prepararon de acuerdo con el método mencionado anteriormente, pero no se llevó a cabo la inserción de la goma de silicona. Después de la operación, se sometieron el compuesto A como compuesto representado por la fórmula (I) y solución salina fisiológica a administración intravenosa continua (2 horas x dos veces/día, 2 semanas). Se sometió una muestra de espina dorsal después de completar la administración de la sustancia que se somete ensayo, a descalcificación mediante un método de resina de intercambio iónico, y se extrajo el nervio de la cauda equina de la quinta parte lumbar para preparar una sección de parafina de aproximadamente 4 µm de espesor para llevar a cabo una inspección patológica e histológica después de tinción con hematoxilina y eosina. Se clasificaron los fascículos nerviosos de la sección de acuerdo con las siguientes condiciones de clasificación para calcular la tasa estimada de regeneración de fascículos nerviosos.

Estado	Descripción
Regeneración	Fascículos en la etapa de formación de tubo de Schwann.
Fagocitosis y eliminación	Fascículos en la etapa de fagocitosis y eliminación de residuos mediante células de Schwann y macrófagos.
Degeneración	Fascículos en la etapa de degeneración axonal.
Normal	Fascículos normales.

Como resultado, el grupo de administración del compuesto A mostró una tasa estimada de regeneración de fascículos nerviosos considerablemente alta en comparación con el grupo de administración de solución salina fisiológica. Basándose en lo anterior, se sugirió que el agente de la presente invención tiene actividad de regeneración del tejido nervioso.

(3) Medida del flujo sanguíneo y la presión sanguínea de la cauda equina

Se administraron 1,5 g/kg de uretano por vía intraperitoneal a la rata que se anestesia, y se colocó un catéter (para la medida de la presión sanguínea y la frecuencia ventricular) en la arteria carótida izquierda en decúbito supino. Se devolvió la rata a decúbito prono y se practicó una incisión en la parte lumbar en la línea media. Se practicó una laminectomía en la quinta vértebra lumbar y se expuso la espina dorsal (cauda equina). Se midió el flujo sanguíneo de la cauda equina mediante flujometría de láser-Doppler (OMEGAFLD FLO-NI y ADVANCE LASER FLOWMETER ALF21 N, OMEGA WAVE Inc.) a través de una sonda sin contacto (tipo ST-N, OMEGA WAVE Inc.) y se registró con LINEARCORDER (Graphtech). Se midieron la presión sanguínea sistémica y la frecuencia ventricular desde la arteria carótida izquierda con un amplificador para la medida de presión (GOULD) a través de un transductor de

presión y se registraron con LINEARCORDER (Graphtech). Después de confirmar que se había estabilizado cada parámetro de la presión sanguínea, la frecuencia ventricular y el flujo sanguíneo, se administró el compuesto de ensayo mediante infusión continua a través de una aguja con aletas colocada en la vena caudal durante 30 minutos. Se observó hasta 30 minutos después de la administración y se calculó la tasa de aumento del flujo sanguíneo de la cauda equina.

5

$$\text{Tasa de aumento del flujo sanguíneo de la cauda equina (\%)} = (B-A)/A \times 100$$

A: flujo sanguíneo de la cauda equina antes de la administración del compuesto de ensayo

10

B: flujo sanguíneo de la cauda equina después de la administración del compuesto de ensayo

Como resultado, los compuestos que están representados por la fórmula (I) aumentaron el flujo sanguíneo de la cauda equina aunque tuvieron un débil efecto de disminución de la presión sanguínea. Por ejemplo, el Compuesto 17 de los compuestos que están representados por la fórmula (I) aumentó un 33 % el flujo sanguíneo de la cauda equina, mientras que disminuyó solamente 5 mmHg la presión sanguínea.

15

Ejemplo de Formulación

Ejemplo de Formulación 1

20

Se mezclaron el Compuesto 17 (5,0 g), carboximetil celulosa de calcio (20 g), estearato de magnesio (10 g) y celulosa microcristalina (920 g) mediante un método convencional y se perforaron para obtener 10.000 comprimidos que contenían cada uno 0,5 mg del ingrediente activo.

25

Ejemplo de Formulación 2

Se mezclaron el Compuesto 17 (2,0 g), manitol (500 g) y agua destilada (10 l) mediante un método convencional, y la solución se esterilizó mediante un método convencional, se puso en 1 ml en viales y se liofilizó mediante un método convencional para obtener de ese modo 10.000 viales que contenían cada uno 0,2 mg del ingrediente activo.

30

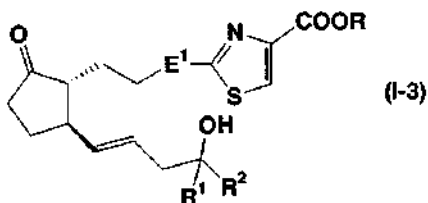
Aplicabilidad industrial

Un agonista de EP2 que puede tener un efecto agonista de EP3 tiene un efecto de regeneración y/o protección de nervios, y por lo tanto es útil como terapia tal como una enfermedad del sistema nervioso periférico. Un agonista de EP2 que tiene un efecto agonista de EP3 es útil como agente seguro y eficaz para la regeneración y/o protección de nervios que tiene poca influencia en el sistema circulatorio.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I-3):

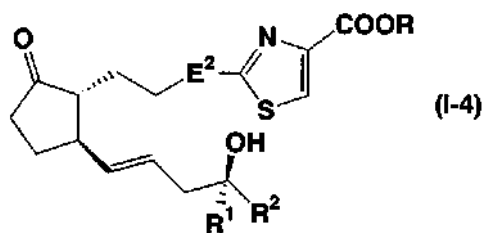


5

en la que E¹ es oxígeno o azufre opcionalmente oxidado, R es hidrógeno o grupo hidrocarburo alifático C1-8, R¹ es hidrógeno o grupo hidrocarburo alifático C1-4, R² es alquenilo C2-8 que puede tener un sustituyente o unos sustituyentes, es configuración β,

10 es configuración α, una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un S-óxido del mismo, un solvato del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula (I-4):



15

en la que E² es azufre opcionalmente oxidado, los demás símbolos tienen los mismos significados que los descritos en la reivindicación 1.

20 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ es hidrógeno o grupo alquilo C1-4.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre

25 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 30 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4R)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-8-metil-1,8-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico, y
 35 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,4S)-4-hidroxi-7-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)sulfonil]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre

40 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,8-dimetil-1,7-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4,7-dimetil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 45 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,6E)-4-hidroxi-4-metil-1,6-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,

- ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-octen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-nonen-7-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-4-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-
 5 carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E,5E)-4-hidroxi-5-metil-1,5-nonadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-
 carboxílico,
 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-1-nonen-5-in-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 10 ácido 2-[(2-[(2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1-decen-5-in-1-il]-5-oxo-1-pirrolidinil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 una configuración R o una configuración S del mismo debido a la presencia de carbono asimétrico.
6. Un compuesto que es
- 15 ácido 2-[(2-[(1R,2R)-2-[(1E)-4-hidroxi-4-metil-1,7-octadien-1-il]-5-oxociclopentil]etil)tio]-1,3-tiazol-4-carboxílico,
 una configuración R o una configuración S del mismo debido a la presencia de carbono asimétrico, una sal del
 mismo, un N-óxido del mismo, un S-óxido del mismo, un solvato del mismo o un clatrato de ciclodextrina del mismo.
7. Un compuesto que está representado por la fórmula (I-3) de acuerdo con la reivindicación 1, la sal del mismo, el
 20 N-óxido del mismo, el S-óxido del mismo, o el solvato del mismo, o el clatrato de ciclodextrina del mismo
 para su uso en regeneración y/o protección de nervios.
8. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la regeneración y/o la protección de
 nervios es una prevención y/o un tratamiento para una enfermedad del sistema nervioso periférico.
- 25 9. Un compuesto que está representado por la fórmula (I-3) de acuerdo con la reivindicación 1, la sal del mismo, el
 N-óxido del mismo, el S-óxido del mismo o el solvato del mismo, o el clatrato de ciclodextrina del mismo
 para su uso en el aumento del flujo sanguíneo de la cauda equina.
- 30 10. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, que es para uso en la prevención y/o el tratamiento
 para estenosis del canal espinal y/o síntoma de vértebra cervical.
11. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, que es para uso en la prevención y/o el tratamiento
 para uno o más seleccionados entre lumbago, dolor de las extremidades inferiores, entumecimiento de las
 extremidades inferiores, claudicación intermitente, trastorno urocístico, trastorno del recto y disfunción sexual.