

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0711461-3 A2**

(22) Data de Depósito: 09/05/2007  
(43) Data da Publicação: 08/11/2011  
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 275/06  
C07D 471/06  
C07D 417/12  
C07D 417/14  
A61K 31/425  
A61P 9/12

(54) **Título:** COMPOSTOS TERAPÊUTICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 07/05/2007 US 11/745,317,  
12/05/2006 US 60/747,115

(73) **Titular(es):** Allergan, INC.

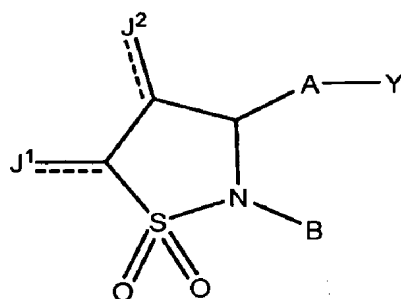
(72) **Inventor(es):** David W. Old, Robert M. Burk, Todd S. GAC

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007068518 de  
09/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/134085de  
22/11/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS TERAPÊUTICOS. A presente invenção refere-se um composto tendo uma estrutura (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele. Métodos terapêuticos, composições e medicamentos relacionados a ele são também descritos.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS TERAPÊUTICOS**".

ANTECEDENTES

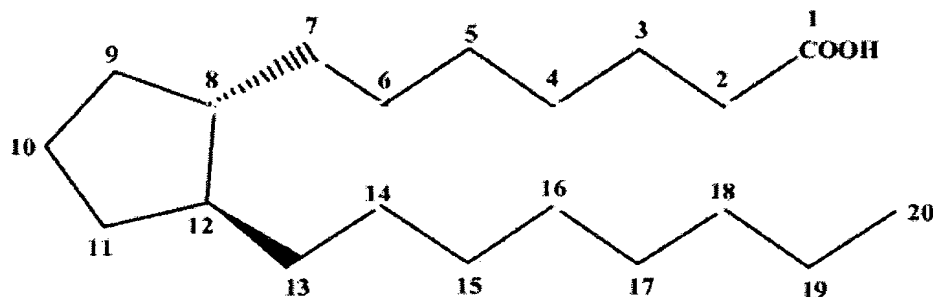
A presente invenção refere-se a agentes hipotensivos oculares que são úteis no tratamento de várias condições hipertensas oculares, tal como episódios hipertensivos oculares pós-cirúrgicos e pós-trabeculectomia a laser, glaucoma e como adjuntos pré-cirúrgicos. O glaucoma é uma doença do olho caracterizada por aumento na pressão intraocular. Com base nesta etiologia, glaucoma foi classificado como primário ou secundário. Por exemplo, glaucoma primário em adultos (glaucoma congênito) pode ser ou do ângulo aberto ou de fechamento do ângulo agudo ou crônico. Glaucoma secundário resulta de doenças oculares preexistentes tal como uveíte, tumor intraocular ou uma catarata aumentada.

As causas de base de glaucoma primário não são ainda conhecidas. A tensão intraocular aumentada é devido à obstrução de fluxo de saída do humor aquoso. Em glaucoma do ângulo aberto crônico, a câmara interior e suas estruturas anatômicas parecem normais, mas drenagem do humor aquoso é impedida. Em glaucoma do fechamento do ângulo agudo ou crônico, a câmara anterior é inchada, o ângulo de filtração é estreitado e a íris pode obstruir a malha trabecular na entrada do canal de Schlemm. Dilatação da pupila pode empurrar a raiz da íris para frente contra o ângulo, e pode produzir bloqueio pupilar e então precipitar um ataque agudo. Olhos com ângulos da câmara anterior estreitos estão predispostos a ataques de glaucoma de fechamento do ângulo agudo de vários graus de severidade.

Glaucoma secundário é causado por qualquer interferência com o fluxo de humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior e subsequentemente para o canal de Schlemm. Doença inflamatória do segmento anterior pode prevenir escape aquoso ao causar sinéquia posterior completa na bomba da íris, e pode tampar o canal de drenagem com exudatos. Outras causas comuns são tumores intraoculares, cataratas aumentadas, oclusão da veia retinal central, trauma ao olho, procedimentos operatórios e hemorragia intraocular.

Considerando todos os tipos juntos, glaucoma acontece em cerca de 2% de todas as pessoas acima dos 40 anos e pode ser assintomático por anos antes de progredir para perda de visão rápida. Em casos onde cirurgia não é indicada, antagonistas  $\beta$ -adrenoceptores tópicos têm sido tradicionalmente fármacos de escolha para tratamento de glaucoma.

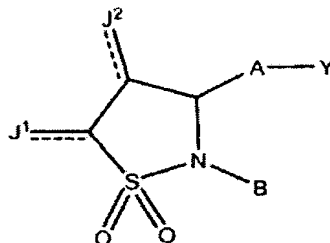
Certos eicosanóides e seus derivados estão atualmente comercialmente disponíveis para uso em tratamento de glaucoma. Eicosanóides e derivados incluem vários compostos biologicamente importantes tal como prostaglandinas e seus derivados. Prostaglandinas podem ser descritas como derivados de ácido prostanóico que têm a fórmula estrutural que segue:



Vários tipos de prostaglandinas são conhecidos, dependendo da estrutura e dos substituintes carregados no anel alicíclico do esqueleto de ácido prostanóico. Classificação adicional é baseada no número de ligações insaturadas na cadeia lateral indicado por subscritos numéricos após o tipo genérico da prostaglandina [por exemplo, prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ), prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) e na configuração dos substituintes no anel alicíclico indicado por  $\alpha$  ou  $\beta$  [por exemplo, prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\beta}$ )].

#### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

É aqui descrito um composto tendo uma estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele; onde uma linha pontilhada representa a presença ou ausência de uma liga-

ção;

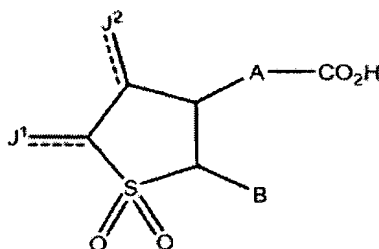
Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster dele, compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter dela compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$  ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e onde um  $CH_2$  pode ser substituído por S ou O;

$J^1$  e  $J^2$  são independentemente H; O; OH; O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN ou  $CF_3$ ; e

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

É também aqui descrito um ácido carboxílico ou um bioisóstere dele, o dito ácido carboxílico tendo uma estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou pró-fármaco dele;

onde uma linha pontilhada representa a presença ou ausência de uma ligação;

A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$  ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e onde um  $CH_2$  pode ser substituído por S ou O;

$J^1$  e  $J^2$  são independentemente H; O; OH; O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN ou  $CF_3$ ; e

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

"Bioisósteres são substituintes ou grupos que têm similaridades

químicas ou físicas, e que produzem propriedades biológicas de um modo geral similares". Silverman, Richard, B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª Edição, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, p. 29.

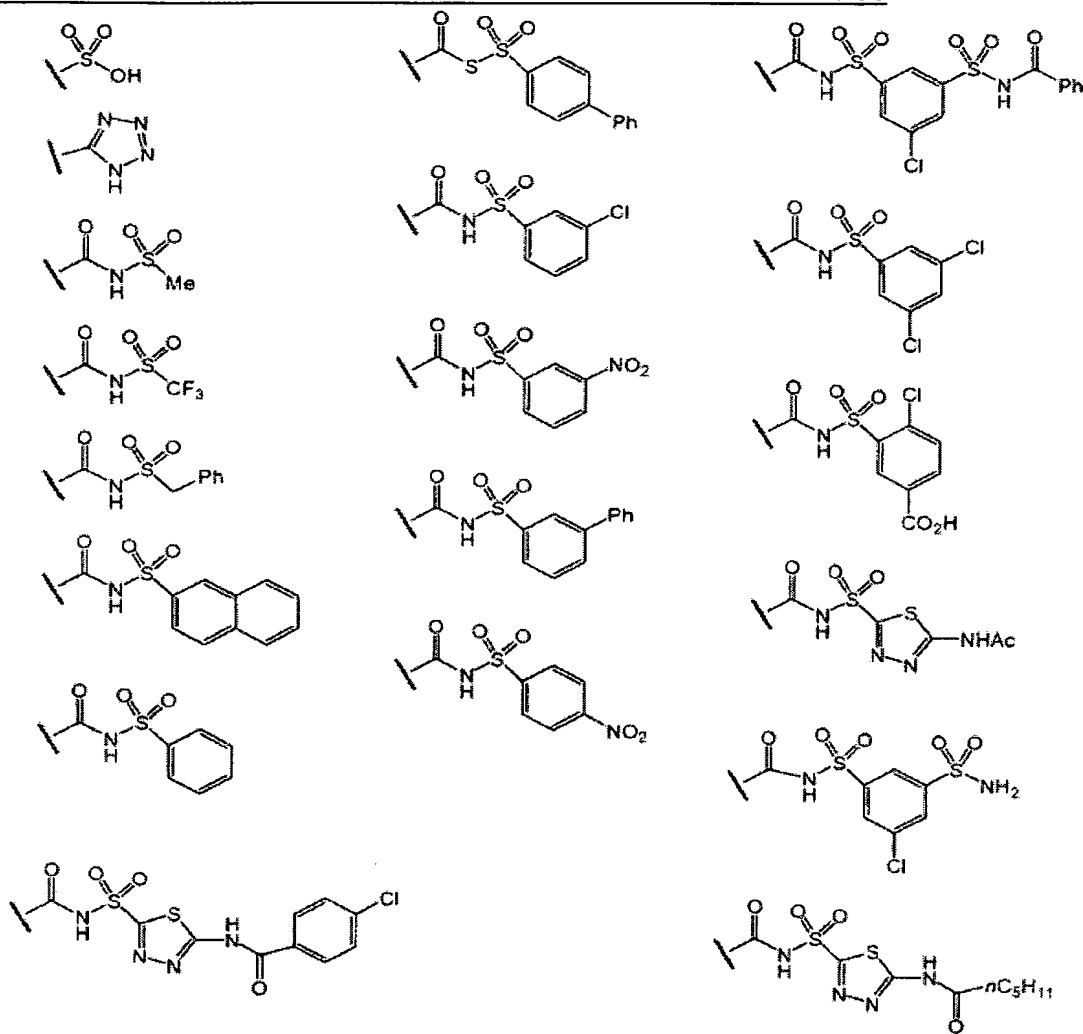
5                   Embora não pretendendo ser limitante, grupos funcionais de ácido orgânico são bioisósteres de ácidos carboxílicos. Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ácido ou uma molécula orgânica. Embora não pretendendo ser limitante, grupos funcionais de ácido orgânico podem compreender um óxido de carbono, enxofre ou fósforo. Então, embora  
10 não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em certos compostos Y é um grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfônico ou ácido fosfônico.

                  Adicionalmente, uma amida ou éster de um dos ácidos orgânicos mencionados acima compreendendo até 14 átomos de carbono é também compreendido. Em um éster, uma porção hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, etc.

                  Em uma amida, um grupo amida substitui um OH do ácido. Exemplos de amidas incluem COM(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CON(OR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> e  
20 CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) onde R<sup>2</sup> é independentemente H, C<sub>1-6</sub> alquila, fenila ou bifenila. Porções tal com °CONHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> são também amidas do ácido carboxílico sem importar o fato de que elas podem também consideradas ser amidas do ácido sulfônico R<sup>2</sup>-SO<sup>3</sup>H. As amidas que seguem são também especificamente compreendidas, CONSO<sub>2</sub>-bifenila, CONSO<sub>2</sub>-fenila, CONSO<sub>2</sub>-  
25 heteroarila e CONSO<sub>2</sub>-naftila. A bifenila, fenila, heteroarila ou naftila pode ser substituída ou não-substituída.

                  Han e outros (*Biorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 3487-3490) recentemente mostraram que os grupos mostrados abaixo são bioisósteres adequados para um ácido carboxílico. A atividade de compostos  
30 com esses grupos em inibição de HCV NS3 protease foi comparável a ou superior a compostos similares onde o grupo é substituído por CO<sub>2</sub>H. Então, Y poderia ser qualquer grupo mostrado abaixo.

### Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Han e outros

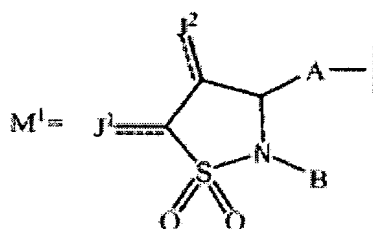
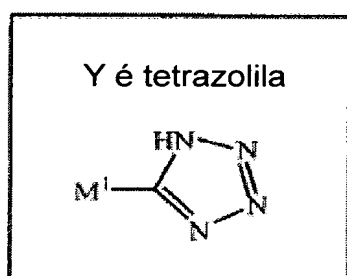


Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, Y pode ser também hidroximetila ou um éter dela compreendendo até 14 átomos de carbono. Um éter é um grupo funcional onde um hidrogênio de uma hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. Esses grupos são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

"Até 14 átomos de carbono" significa que toda a porção Y, incluindo o carbono carbonila de um éster ou amida de ácido carboxílico, e ambos átomos de carbono na -CH<sub>2</sub>O-C de um éter tem 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono.

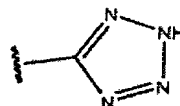
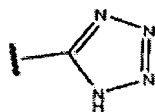
Finalmente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila.

- Embora não pretendendo ser limitante, exemplos de compostos tendo o Y identificado são mostrados abaixo. Nesses exemplos, R é H ou hidrocarbila, submetido às restrições definidas aqui. Cada estrutura abaixo representa uma modalidade específica que é individualmente compreendida, bem como sais e pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis de compostos que são representados pelas estruturas. No entanto, outros exemplos são possíveis, os quais podem não se encaixar no escopo das estruturas mostradas abaixo.



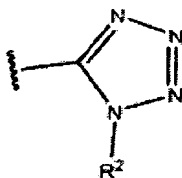
Ácidos Orgânicos	Ésteres	Amidas
$M^1\text{-CO}_2\text{H}$ Ácid° Carboxílico	$M^1\text{-CO}_3\text{R}$ Éster do Ácid° Carboxílico	$M^1\text{-CO}_2\text{NR}_2$ Amida do Ácid° Carboxílico
$M^1\text{-P(O)(OH)}_2$ Ácido Fosfônico	$M^1\text{-P(O)(OH)R}$ Éster do Ácido Fosfônico	$M^1\text{-P(O)(OH)NR}_2$ Amida do Ácido Fosfônico
$M^1\text{-SO}_3\text{H}$ Ácido Sulfônico	$M^1\text{-SO}_3\text{R}$ Éster do Ácido Sulfônico	$M^1\text{-SO}_3\text{NR}_2$ Amida do Ácido Sulfônico
$M^1\text{-CH}_2\text{OH}$ Y é hidroximetila	$M^1\text{-CH}_2\text{OR}$ Éter	

- Um grupo funcional tetrazolila é outro bioisóstere de um ácido carboxílico. Um grupo funcional tetrazolila não-substituído tem duas formas tautoméricas, que podem rapidamente interconverter em meio aquoso ou biológico, e são então equivalentes uma à outra. Esses tautômeros são mostrados abaixo



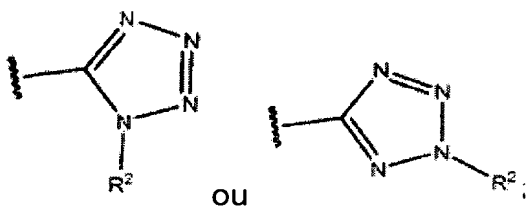
- Adicionalmente, se  $R^2$  for  $C_1\text{-}C_6$  alquila, fenila ou bifenila, outras formas isoméricas do grupo funcional tetrazolila tal como a mostrada abaixo são também possíveis, tetrazolila não-substituída e substituída com hidrocarbila até  $C_{12}$  são consideradas estar dentro do escopo do termo "tetrazoli-

la".



Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em uma modalidade, Y é  $\text{CO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{CONHSO}_2\text{R}_2$ ,

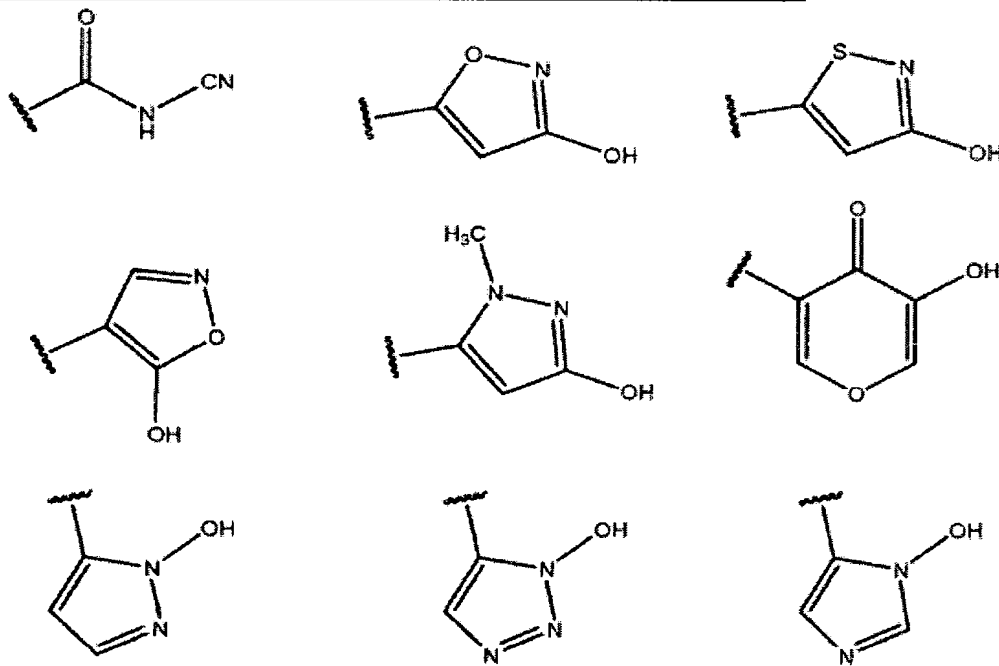
5  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_2)_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^2$



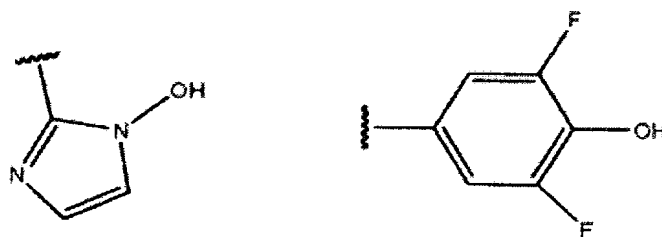
onde  $\text{R}^2$  é independentemente H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, fenila não-substituída ou bifenila não-substituída.

De acordo com Silverman (p. 30), as porções mostradas abaixo são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

10 Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Silverman

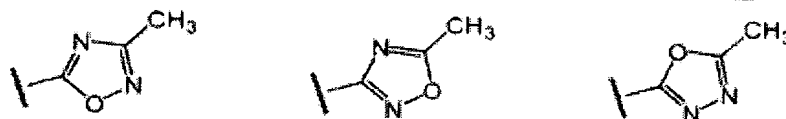






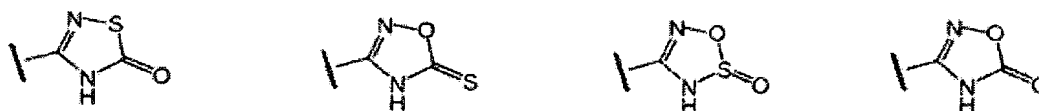
- Orlek e outros (*J. Med. Chem.* 1991, 34, 2726-2735) descreve oxadiazóis como bioisósteres adequados para um ácido carboxílico. Essas substituições de éster foram mostradas ser agonistas muscarínicos potentes tendo estabilidade metabólica aperfeiçoada. Oxadiazóis foram também descritos por Anderson e outros (*Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 417-425) como substituições de carboxamida tendo eficácia *in vivo* aperfeiçoada no receptor de benzodiazepina.

#### Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Orlek e outros



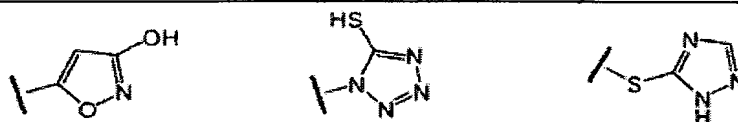
- Kohara e outros (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 5228-5235) descreveram heterociclos ácidos como bioisósteres adequados para um tetrazol. As substituições de ácido carboxílico foram mostradas ser antagonistas de receptor de angiotensina II potentes tendo estabilidade metabólica aperfeiçoada.

#### Bioisósteres de tetrazol de acordo com Kohara e outros



- Drysdale e outros (*J. Med. Chem.*, 1992, 35, 2573-2581) descreveram imitadores de ácido carboxílico de antagonistas de receptor CCK-B não-peptídeo. As afinidades de ligação de muitos dos bioisósteres são similares ao ácido carboxílico de origem.

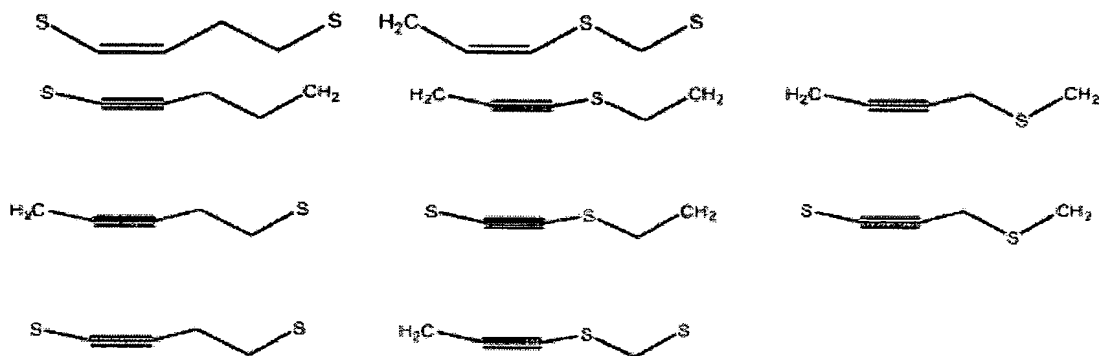
#### Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Drysdale e outros



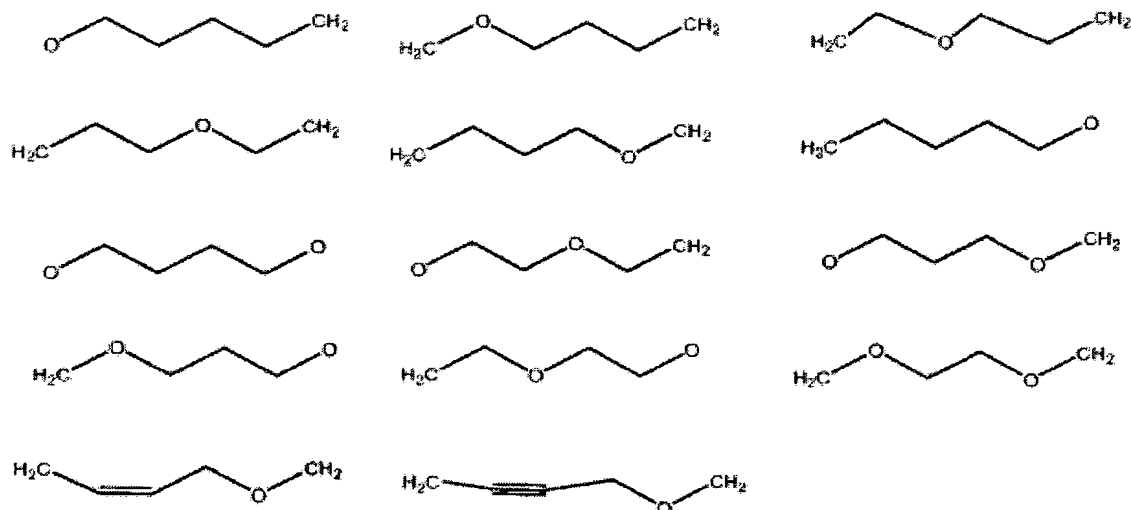
Embora não pretendendo ser limitante, A pode ser  $-(CH_2)_6-$ , *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$  ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ .

The image displays 21 chemical structures of sulfur compounds, organized in a grid. The structures are as follows:

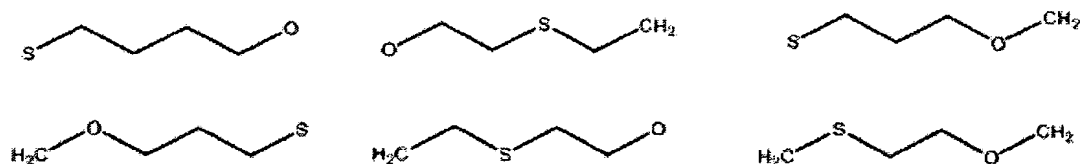
- Row 1:
  - 1. SCCCC (1-pentanethiol)
  - 2. CSCCCC (1-hexanethiol)
  - 3. CSCCCC (1-hexanethiol)
- Row 2:
  - 4. CSCCSC (1,3-dithiolane)
  - 5. CSCCCC (1-hexanethiol)
  - 6. CSCCCC (1-hexanethiol)
- Row 3:
  - 7. SCSCCCC (1,2-dithiolane)
  - 8. SCSCCCC (1,2-dithiolane)
  - 9. SCSCCCC (1,2-dithiolane)
- Row 4:
  - 10. SCCCCCS (1,6-dithiane)
  - 11. CSCSCCCC (1,2-dithiolane)
  - 12. CSCSCCCC (1,2-dithiolane)
- Row 5:
  - 13. CSCCCCCS (1,6-dithiane)
  - 14. CSCSCCCC (1,2-dithiolane)
  - 15. CSCSCCCC (1,2-dithiolane)
- Row 6:
  - 16. CSCCCCSC (1,6-dithiane)
- Row 7:
  - 17. SC=CCCC (4-sulfenyl-1-butene)
  - 18. CSC=CCCC (4-sulfenyl-1-pentene)
  - 19. CSC=CCCC (4-sulfenyl-1-pentene)
- Row 8:
  - 20. CSC=CCCC (4-sulfenyl-1-pentene)
  - 21. SC=CCCC (4-sulfenyl-1-butene)
  - 22. SC=CCCC (4-sulfenyl-1-butene)



Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, A pode ser uma porção onde O substitui um ou dois átomos de carbono tal como um dos que seguem ou similar.



- Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, A pode ter um O substituindo um átomo de carbono e um S substituindo outro átomo de carbono, tal como um dos que seguem ou similar.



- Alternativamente, embora não pretendendo limiar o escopo da invenção de modo algum, em certas modalidades, A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4 e

onde CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O. Em outras palavras, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em outra modalidade A compreende 1, 2, 3 ou 4 porções CH<sub>2</sub> e Ar, por exemplo, -CH<sub>2</sub>-Ar-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ar-, -CH<sub>2</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- e similares em outra modalidade, A  
 5 compreende: O; 0, 1, 2 ou 3 porções CH<sub>2</sub>; e Ar, por exemplo, -O-Ar-, Ar-CH<sub>2</sub>-O-, -O-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-Ar-, -O-CH<sub>2</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> e similar; ou em outra modalidade A compreende: S; 0, 1, 2 ou 3 porções CH<sub>2</sub>; e Ar, por exemplo, -S-Ar-, Ar-CH<sub>2</sub>-S-, -S-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-Ar-, -S-CH<sub>2</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-Ar e similar.

10 Em outra modalidade, a soma de m e o é 2, 3 ou 4 onde um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 3 onde um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

15 Em outra modalidade, a soma de m e o é 2 onde um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 4 onde um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

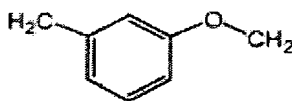
Interarileno ou heteroarileno refere-se a um anel arila ou sistema de anel ou anel heteroarila ou sistema de anel que conecta duas outras partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel em duas  
 20 posições de anel distintas. Interarileno ou heterointerarileno pode ser substituído ou não-substituído. Interarileno ou heterointerarileno não-substituído não tem quaisquer outros substituintes que não as duas partes das moléculas que ele conecta. Interarileno ou heterointerarileno substituído tem substituintes em adição às duas partes da molécula que ele conecta.  
 25

Em uma modalidade, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno substituído ou não-substituído. Em outra modalidade Ar é interfenileno (Ph). Em outra modalidade A é -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ph-. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, substituintes podem ter 4 ou menos átomos pesados, onde os átomos pesados são C, N, O, S, P, F, Cl, Br e/ou I em qualquer combinação adequada. Qualquer número de átomos de hidrogênio requerido  
 30

- para um substituinte particular será também incluído. Um substituinte deve ser estável o suficiente para os compostos serem úteis conforme descrito aqui. Em adição aos átomos listados acima, um substituinte pode também ter um cátion de metal ou qualquer outro cátion estável tendo um átomo não listado acima se o substituinte for ácido e a forma de sal for estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal de  $\text{-O}^-\text{Na}^+$  ou  $\text{CO}_2\text{H}$  pode formar um sal de  $\text{CO}_2^-\text{K}^+$ . Nenhum cátion do sal é contado nos "4 ou menos átomos pesados". Então, o substituinte pode ser hidrocarbila tendo até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até  $\text{C}_4$  alquenila, alquinila e similar;
- 5 hidrocarbiloxi até  $\text{C}_3$ ;  
 ácido orgânico tal com  $^\circ\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  e similar e seus sais;  
 $\text{CF}_3$ ;  
halo, tal como F, Cl ou Br;  
 hidroxila;
- 15 grupos funcionais  $\text{NH}_2$  e alquilamida até  $\text{C}_3$ ;  
 outros substituintes contendo N ou S tal com  $^\circ\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$  e similar; e similar.

Em uma modalidade, A é  $\text{-(CH}_2)_m\text{-Ph-(CH}_2)_o\text{-}$  onde a soma de m e o é 1, 2 ou 3 e onde  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

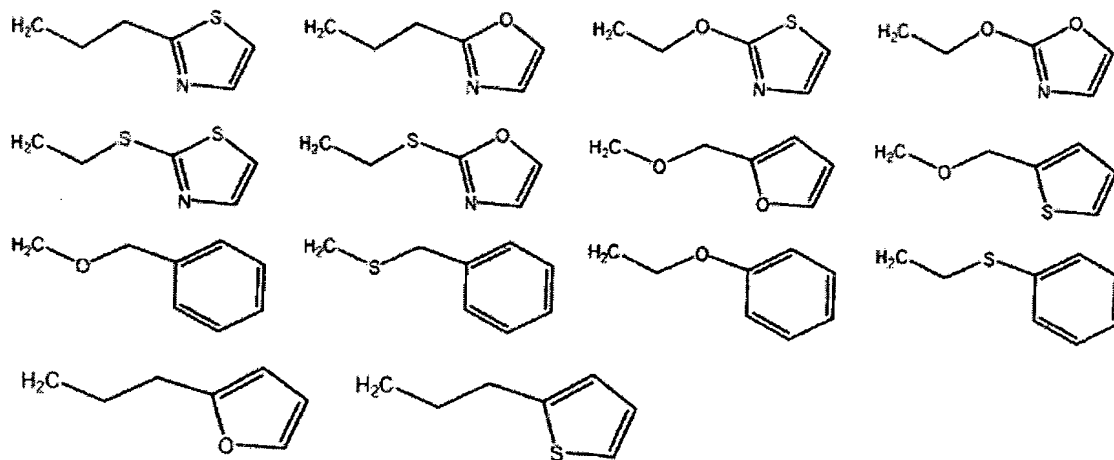
- 20 Em outra modalidade A é  $\text{-CH}_2\text{-Ar-OCH}_2\text{-}$ . Em outra modalidade A é  $\text{-CH}_2\text{-Ph-OCH}_2\text{-}$ . Em outra modalidade, Ph é ligado nas posições 1 e 3, de outro modo conhecido como m-interfenileno, tal como quando A tem a estrutura mostrada abaixo.



- Em outra modalidade, A é  $\text{-(CH}_2)_6\text{-}$ , *cis*- $\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3\text{-}$  ou  $\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3\text{-}$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $\text{-(CH}_2)_2\text{-Ph-}$  onde um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.
- 25

- Em outra modalidade A é  $\text{-(CH}_2)_6\text{-}$ , *cis*- $\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3\text{-}$  ou  $\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3\text{-}$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $\text{-(CH}_2)_2\text{-Ph-}$ .
- 30

Em outras modalidades, A tem uma das estruturas que seguem, onde Y está ligado ao anel aromático ou heteroaromático



Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ .

5

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$ .

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_6$ .

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$ .

10

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$ .

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ .

Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .

15

Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2$ , onde Ph é interfenileno.

no.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2$ , onde mPh é *m*-interfenileno.

20

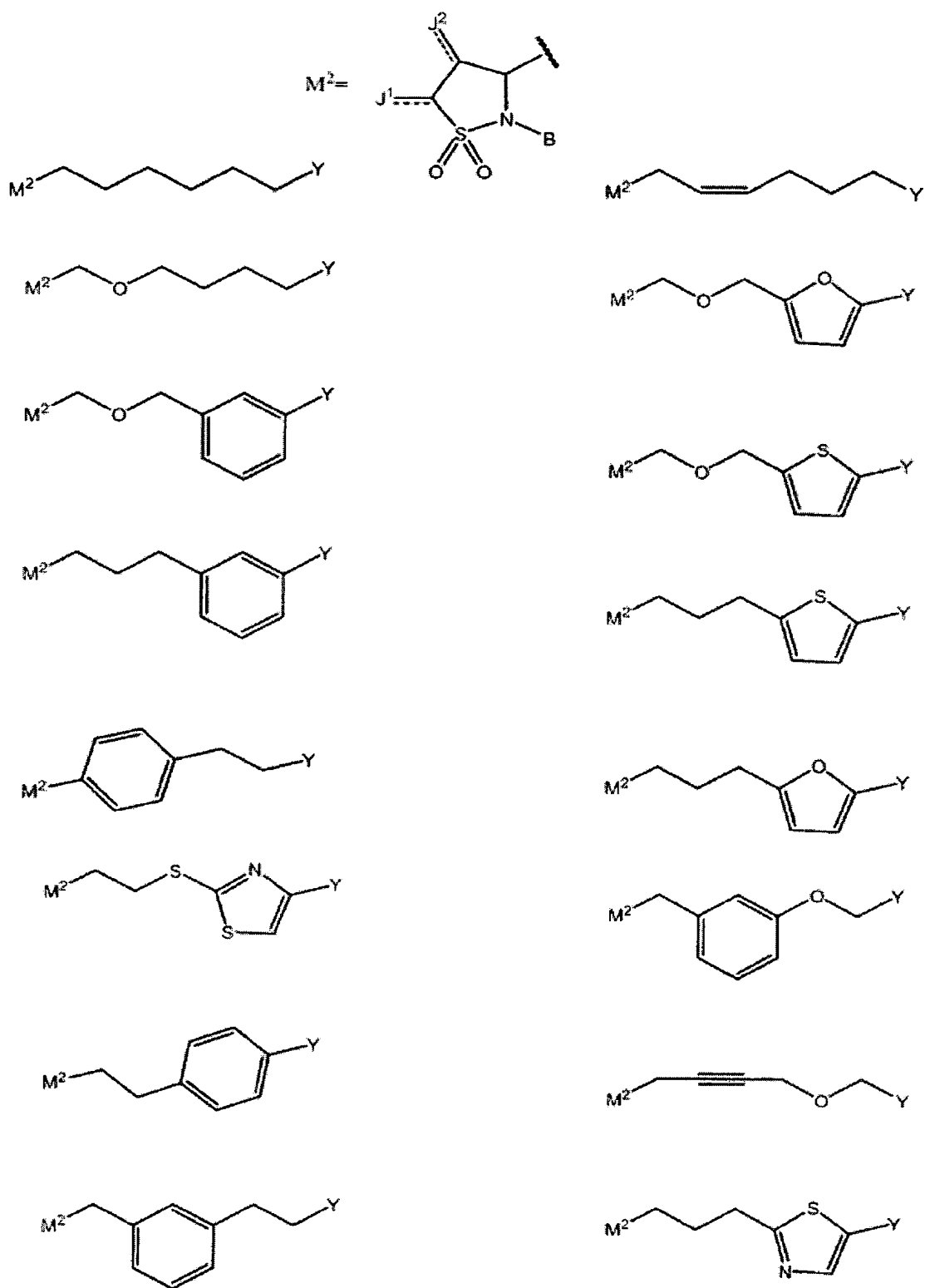
Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4$ .

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ , onde Ar é 2,5-intertienileno.

Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ , onde Ar é 2,5-

interfurileno.

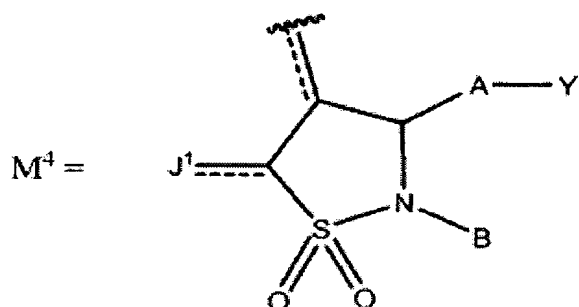
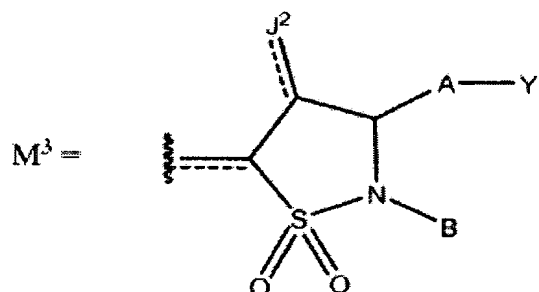
- Em outra modalidade A é (3-metilfenóxi)metila.
- Em outra modalidade A é (4-but-2-inilóxi)metila.
- Em outra modalidade A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.
- 5 Em outra modalidade A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.
- Em outra modalidade A é 3-metoximetil)fenila.
- Em outra modalidade A é 3-(3-propil)fenila).
- Em outra modalidade A é 3-metilfenetila
- Em outra modalidade A é 4-(2-etil)fenila.
- 10 Em outra modalidade A é 4-fenetila.
- Em outra modalidade A é 4-metoxibutila.
- Em outra modalidade A é 5-(metoximetil)furan-2-ila.
- Em outra modalidade A é 5-(metoximetil)tiofen-2-ila.
- Em outra modalidade A é 5-(3-propil)furan-2-ila.
- 15 Em outra modalidade A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.
- Em outra modalidade A é 6-hexila.
- Em outra modalidade A é (Z)-6-hex-4-enila.
- Em outra modalidade, A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e onde um  $CH_2$
- 20 pode ser substituído por S ou O.
- Em outra modalidade, A é  $-(CH_2)_3Ar-$ ,  $-O(CH_2)_2Ar-$ ,  $-CH_2OCH_2Ar-$ ,  $-(CH_2)_2OAr$ ,  $-O(CH_2)_2Ar-$ ,  $-CH_2OCH_2Ar-$  ou  $-(CH_2)_2OAr$ , onde Ar é intereteroarileno monocíclico.
- Em outra modalidade, Ar é intertienileno.
- 25 Em outra modalidade, Ar é intertiazolileno.
- Em outra modalidade, Ar é interoxazolileno.
- Compostos de acordo com cada uma das estruturas mostradas abaixo, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e seus pró-fármacos, são compreendidos como modalidades individuais. Em outras palavras, cada
- 30 estrutura representa uma modalidade diferente.



$J^1$  e  $J^2$  são independentemente H; O; OH; O-alkila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, alkila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN; ou  $CF_3$ . Então, cada estrutura mostrada abaixo repre-



senta uma modalidade de composto que é individualmente compreendido. Sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-fármacos de compostos de acordo com as estruturas abaixo são também compreendidos.



Arila é um anel aromático ou sistema de anel tal como fenila, naftila, bifenila e similar.

Heteroarila é arila tendo um ou mais átomos de N, O ou S no anel, isto é, um ou mais carbonos no anel são substituídos por N, O e/ou S. Embora não pretendendo ser limitante, exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizololila, indolila e similar.

Um substituinte de arila ou heteroarila pode ter até 20 átomos de não-hidrogênio cada um em qualquer combinação estável e quantos átomos de hidrogênio forem necessários, onde os átomos de não-hidrogênio são C, N, O, S, P, F, Cl, Br e/ou I em qualquer combinação estável.

- 5 No entanto, o número total de átomos de não-hidrogênio em todos os substituintes combinados deve ser também 20 ou menos. Um substituinte deve ser suficientemente estável para o composto ser útil conforme aqui descrito. Em adição aos átomos listados acima, um substituinte pode também ter um cátion de metal ou outro cátion estável tendo um átomo não
- 10 listado acima se o substituinte for ácido e a forma de sal for estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal de  $\text{O}^-\text{Na}^+$  ou  $\text{CO}_2\text{H}$  pode formar um sal de  $\text{CO}_2^-\text{K}$ . Então, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, um substituinte pode ser:

hidrocarbila, isto é, uma porção consistindo em apenas carbono e hidrogênio tal como alquila, alquenila, alquinila e similar, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica e suas combinações;

hidrocarbiloxi, significando O-hidrocarbila tal como  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , O-cicloexila, etc, até 19 átomos de carbono;

outros substituintes éter tal como  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  e similar;

20 substituintes tioéter incluindo S-hidrocarbila e outros substituintes tioéter;

hidroxiidrocarbila, significando hidrocarbila-OH tal como  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , etc, até 19 átomos de carbono;

substituintes nitrogênio tal como  $\text{NO}_2$ , CN e similar, incluindo amino, tal como  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$ ,  $\text{NHCH}_3$  e similar;

25 substituintes carbonila, tal como  $\text{CO}_2\text{H}$ , éster, amida e similar;

halogênio, tal como cloro, flúor, bromo e similar

fluorcarbila, tal como  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , etc;

substituintes fosforosos, tal como  $\text{PO}_3^{2-}$  e similar;

substituintes enxofre, incluindo S-hidrocarbila, SH,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2$ -hidrocarbila,  $\text{SO}_3$ -hidrocarbila e similar.

30

Arila ou heteroarila substituída pode ter quantos substituintes o anel ou sistema de anel carregar, e os substituintes podem ser iguais ou dife-

rentes. Então, por exemplo, um anel arila ou um anel heteroarila pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH e F; CN, NO<sub>2</sub> e etila; e similar incluindo qualquer substituinte concebível ou combinação de substituinte possível à luz da presente descrição.

5 Arila substituída ou heteroarila substituída também inclui um sistema de anel bicíclico ou policíclico onde um ou mais anéis são aromáticos e um ou mais anéis não são. Por exemplo, indanonila, indanila, indanolila, tetralonila e similar são arila substituída. Para este tipo de sistema de anel policíclico, um anel aromático ou heteroaromático, não um anel não-aromático,  
10 deve ser ligado ao restante da molécula, isto é, a parte da molécula que não é B. Em outras palavras, em qualquer estrutura mostrando –B aqui, onde – for uma ligação, a ligação é uma ligação direta a um anel aromático.

Em uma modalidade, B é arila ou heteroarila substituída.

Em outra modalidade B é fenila substituída.

15 Em outra modalidade B não tem quaisquer átomos de halogênio.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxibutil)fenila.

20 Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxiptil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxiexil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxipentil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxipropil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(3-hidróxi-2-metileptan-2-il)fenila.

25 Em outra modalidade B é 4-(3-hidróxi-2-metiloctan-2-il)fenila.

Em outra modalidade B é 1-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-5-ila.

Em outra modalidade B é 2,3-diidro-1H-inden-5-ila.

Em outra modalidade B é 3-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilexil)fenila.

30 Em outra modalidade B é 4-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-terc-butilfenila.

Em outra modalidade B é 4-hexilfenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-3-fenilpropil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(2-cicloexil-1-hidroxietil)fenila.

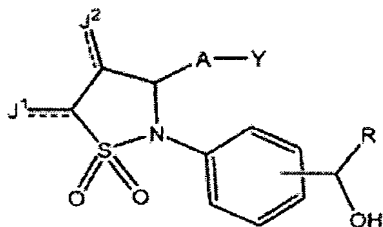
5 Em outra modalidade B é 4-(3-cicloexil-1-hidroxipropil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(cicloexil(hidróxi)metil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(cicloexilmetil)fenila.

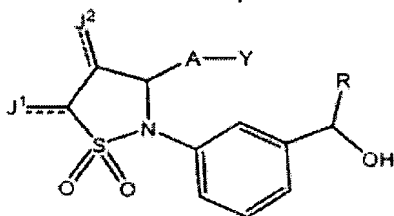
Em outra modalidade B é 4-(hidróxi(fenil)metil)fenila.

Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



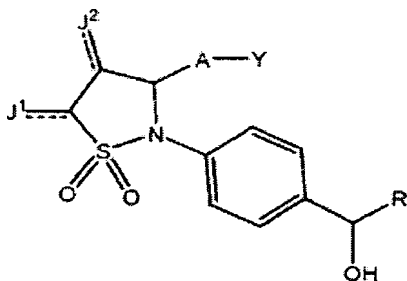
10 ou um sal ou farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele, onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



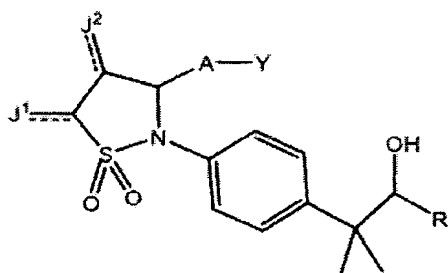
ou um sal ou farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele, onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

15 Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



ou um sal ou farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele, onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



"C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" hidrocarbila é hidrocarbila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Hidrocarbila é uma porção consistindo em apenas carbono e hidrogênio e inclui, mas não é limitado a, alquila, alquenila, alquinila e similar, e em alguns casos arila, e suas combinações.

Alquila é hidrocarbila não tendo quaisquer ligações duplas ou triplas incluindo:

alquila linear tal como metila, etila, propila, n-butila, n-pentila, n-hexila e similar;

alquila ramificada tal como isopropila, isômeros butila ramificados (isto é, sec-butila, terc-butila, etc), isômeros de pentila ramificados (isto é, isopentila, etc), isômeros de hexila ramificados e fragmentos de alquila ramificados superiores;

cicloalquila tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, etc; e

fragmentos de alquila consistindo em ambos componentes cíclicos e não-cíclicos, sejam lineares ou ramificados, que podem ser ligados ao restante da molécula em qualquer posição disponível incluindo átomos de carbono terminal, interno ou de anel.

Alquenila é hidrocarbila tendo uma ou mais ligações duplas incluindo alquenila linear, alquenila ramificada, alquenila cíclica e suas combinações em analogia à alquila.

Alquinila é hidrocarbila tendo uma ou mais ligações triplas incluindo alquinila linear, alquinila ramificada, alquinila cíclica e suas combinações em analogia à alquila.

Arila é um anel aromático não-substituído ou substituído ou sistema de anel tal como fenila, naftila, bifenila e similar. Arila pode ou não ser hidrocarbila,

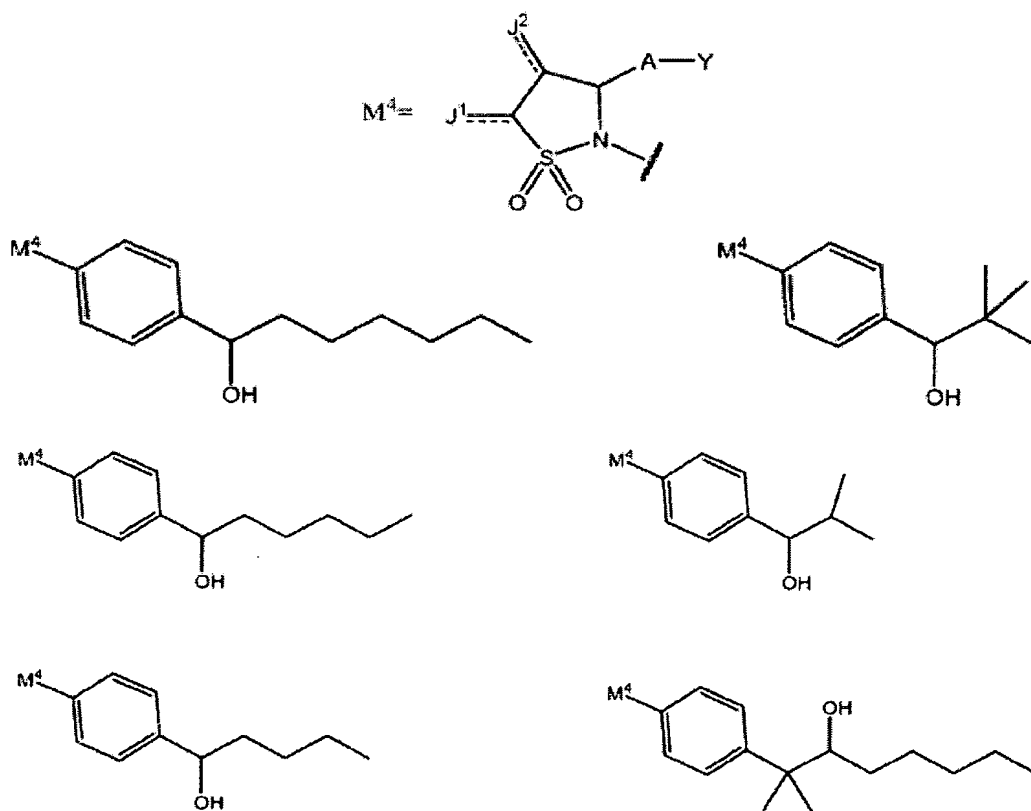
dependendo de se ela tem substituintes com heteroátomos.

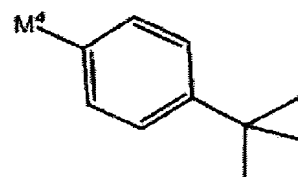
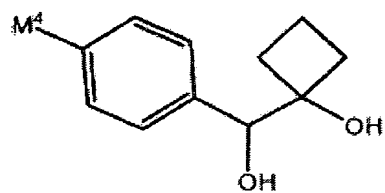
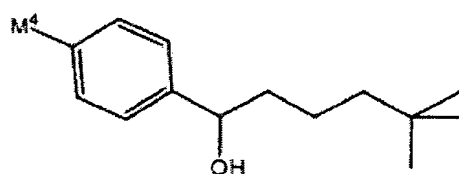
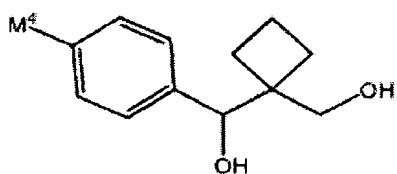
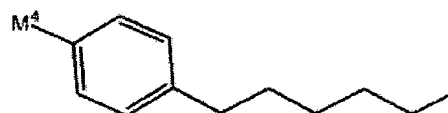
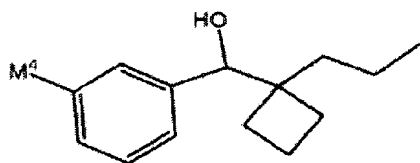
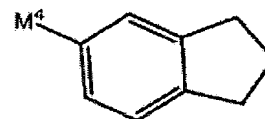
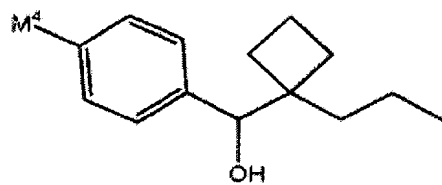
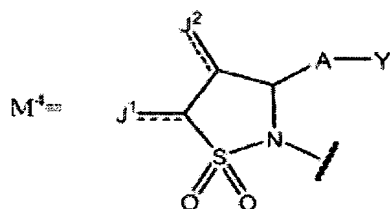
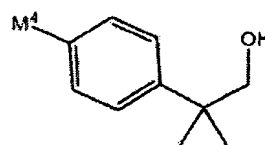
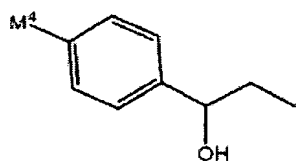
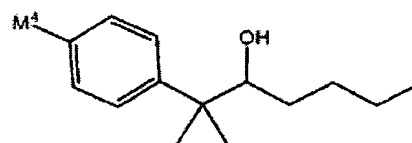
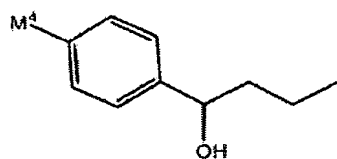
Arilalquila é alquila que é substituída com arila. Em outras palavras, alquila liga arila à parte restante da molécula. Exemplos são  $-\text{CH}_2\text{-Fenila}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Fenila}$  e similar. Arilalquila pode ou não ser hidrocarbila, dependendo de se a porção arila tem substituintes com heteroátomos.

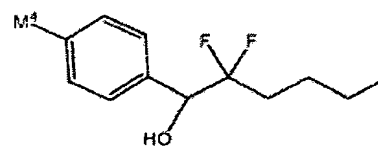
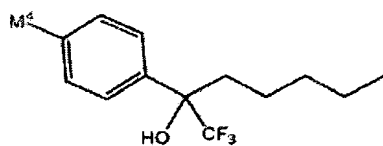
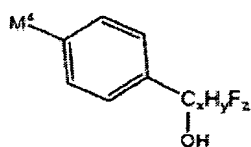
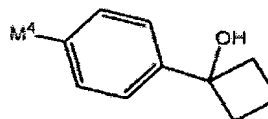
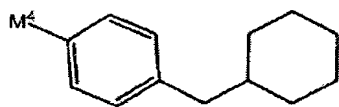
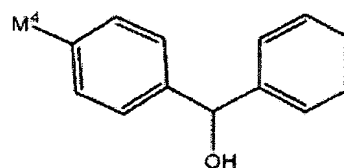
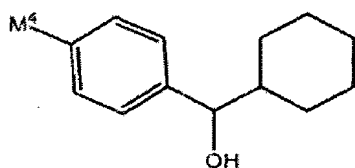
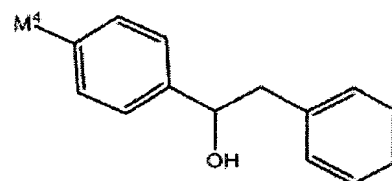
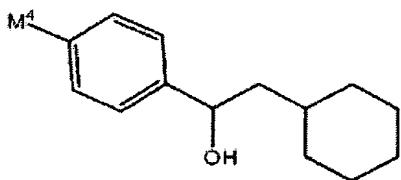
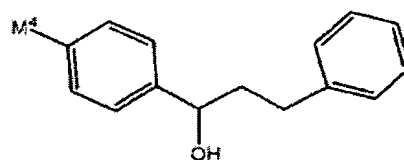
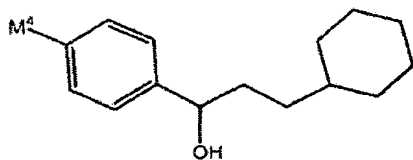
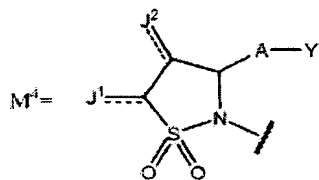
Dienos ou polienos não-conjugados têm uma ou mais ligações duplas que não são conjugadas. Eles podem ser lineares, ramificados ou uma combinação deles.

Combinações dos acima são também possíveis.

Então, cada uma das estruturas abaixo é compreendida. Essas estruturas, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, ou seus pró-fármacos, individualmente representam um composto que é uma modalidade compreendida aqui. Em outras palavras, cada estrutura representa uma modalidade diferente.



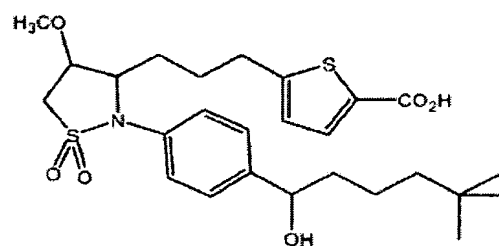
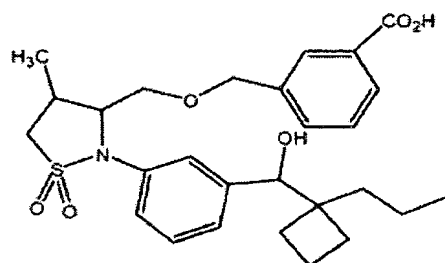
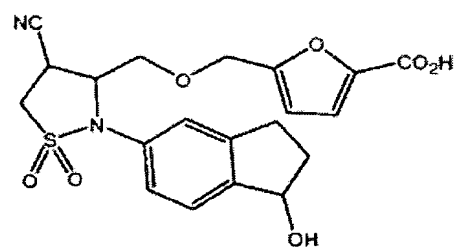
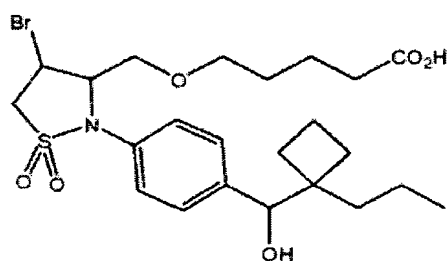
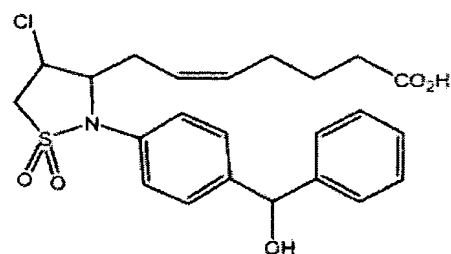
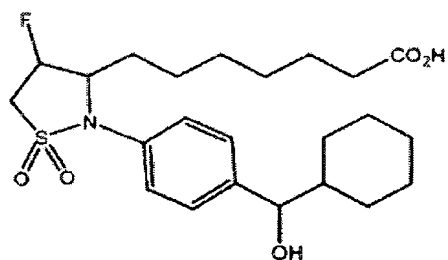
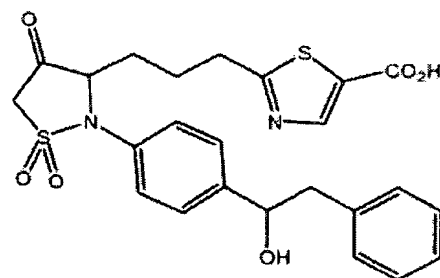
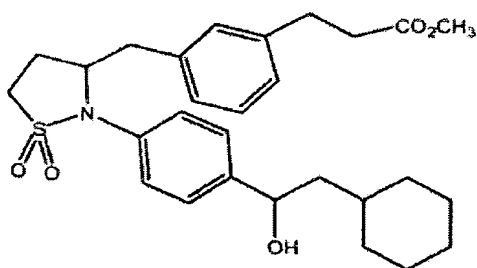
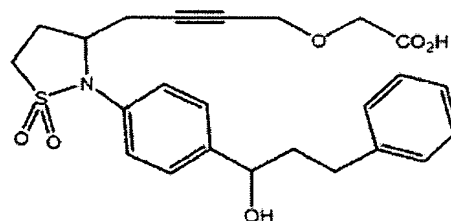
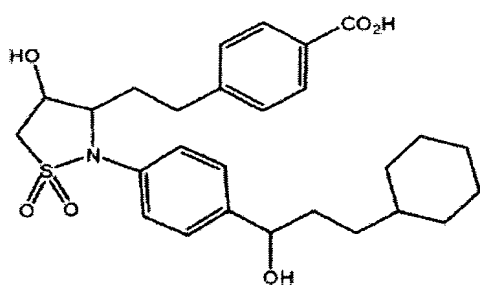


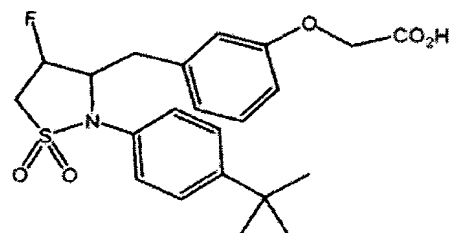
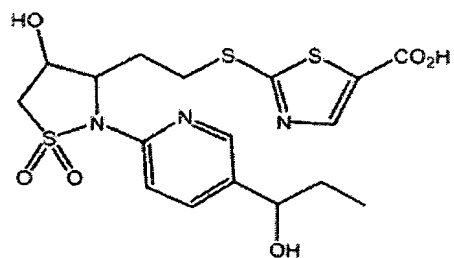
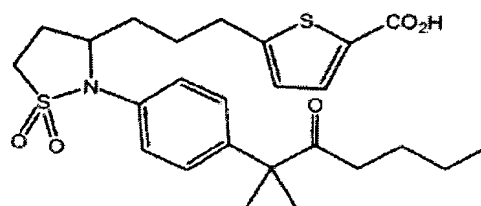
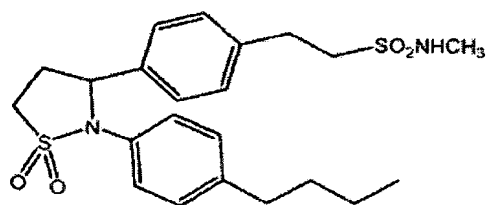
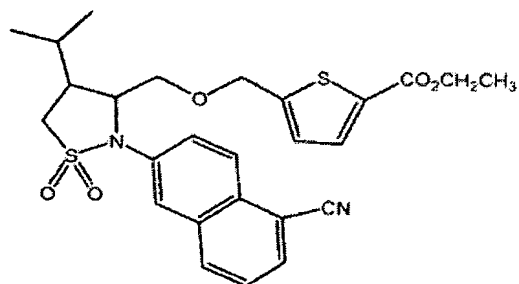
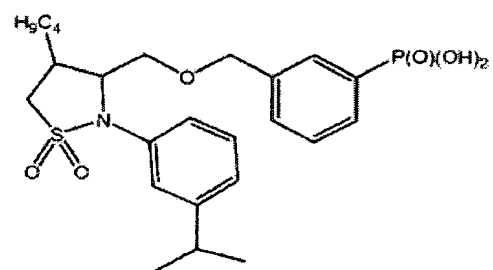
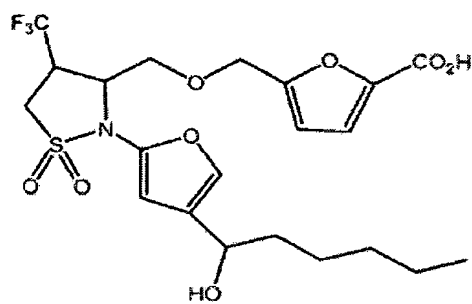
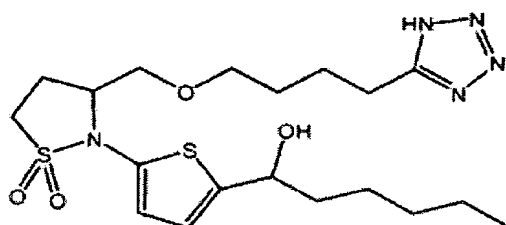
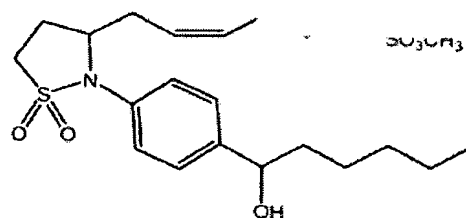
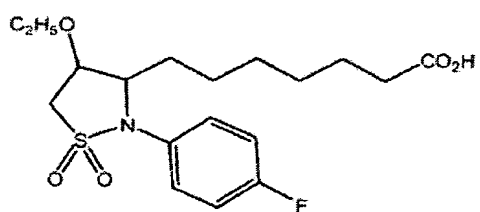


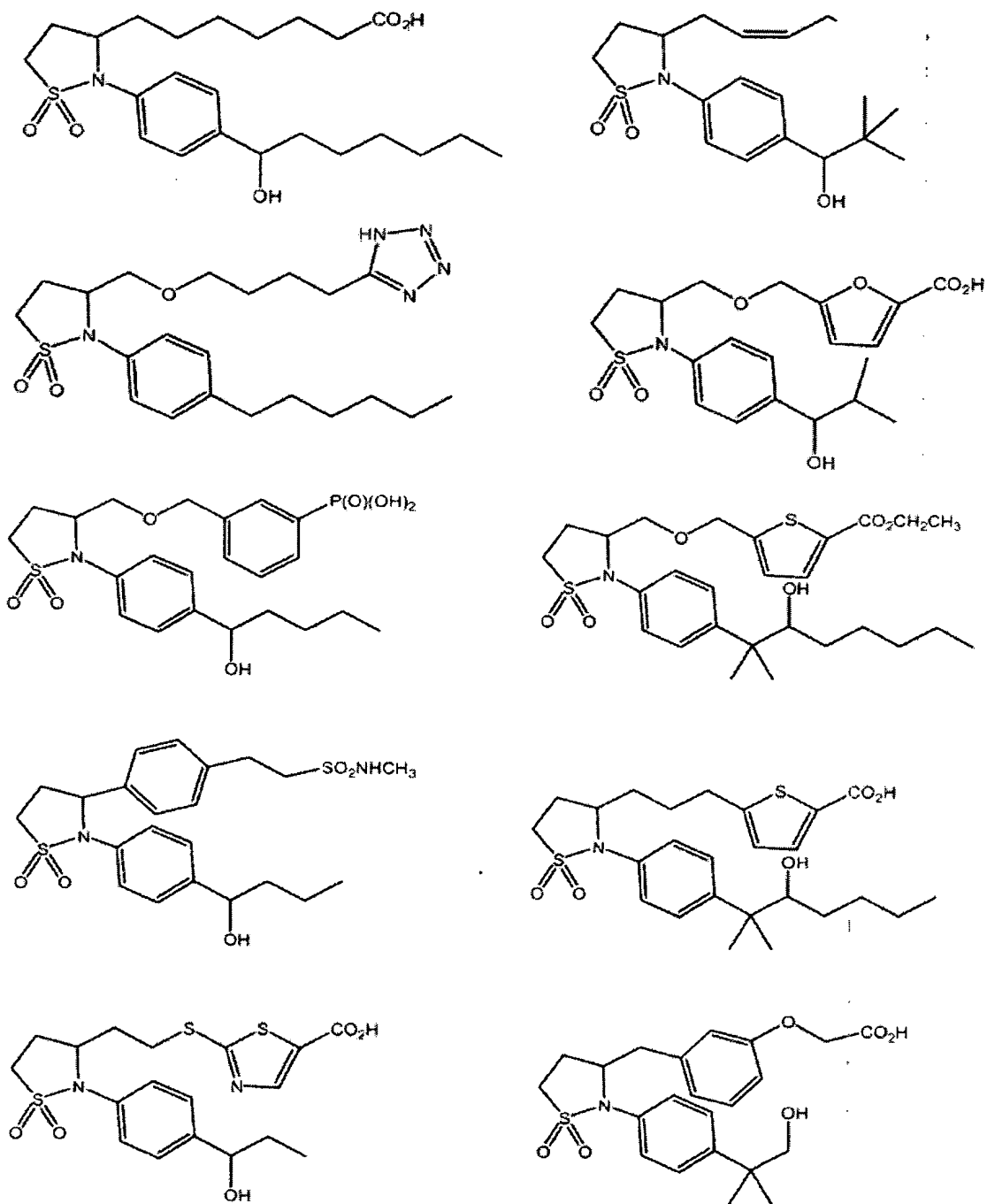
Em outra modalidade,  $x$  é 7 e  $y + z$  é 15.



Exemplos hipotéticos de compostos úteis são mostrados abaixo.







### Exemplos de Composto:

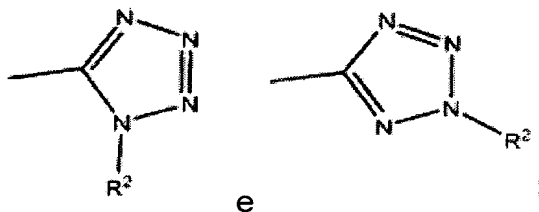
O que segue são exemplos hipotéticos de compostos úteis.

- Exemplo de Composto 1. Um composto tendo uma estrutura ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;
- 5 onde uma linha pontilhada representa a presença ou ausência de uma ligação;

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster dele, compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter dela compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

- 5 A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$  ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e onde um  $CH_2$  pode ser substituído por S ou O;
- J<sup>1</sup> e J<sup>2</sup> são independentemente H; O; OH; O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN ou CF<sub>3</sub>; e
- 10 B é arila substituída ou heteroarila substituída.

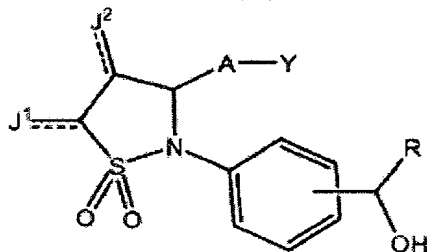
- Exemplo de Composto 2. O composto de acordo com o Exemplo 1 onde Y é selecionado de  $CO_2R^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $CON(OR^2)R^2$ ,  $CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $CONH(CH_2CH_2OH)$ ,  $CH_2OH$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $CONHSO_2R^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_2NHR^2$ ,
- 15



onde R<sup>2</sup> é independentemente H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, fenila não-substituída ou bifenila não-substituída.

- Exemplo de Composto 3. O composto de acordo com o composto do exemplo 1 ou 2 onde B é fenila substituída.
- 20

Exemplo de Composto 4. O composto de acordo com o composto do exemplo 1 ou 2 tendo uma estrutura



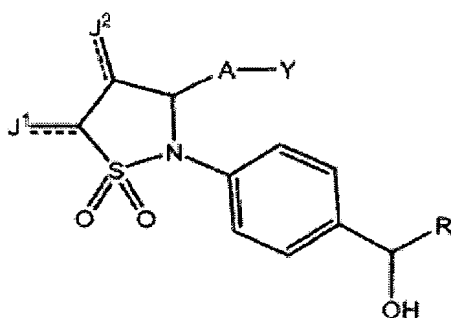
ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Exemplo de Composto 5. O composto de acordo com o exemplo de composto 4 onde R é alquila.

Exemplo de Composto 6. O composto de acordo com o exemplo de composto 4 onde R é arilalquila.

Exemplo de Composto 7. O composto de acordo com o exemplo de composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 tendo uma estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

onde R é hidrogênio ou C<sub>1-C10</sub> hidrocarbila.

Exemplo de Composto 8. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é (3-metilfenóxi)metila.

Exemplo de Composto 9. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é (4-but-2-inilóxi)metila.

Exemplo de Composto 10. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

Exemplo de Composto 11. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.

Exemplo de Composto 12. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 3-metoximetil)fenila.

Exemplo de Composto 13. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 3-(3-propilfenila).

Exemplo de Composto 14. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 3-metilfenetila.

Exemplo de Composto 15. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 4-(2-etil)fenila.

Exemplo de Composto 16. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 4-fenetila.

Exemplo de Composto 17. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 4-metoxibutila.

5           Exemplo de Composto 18. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 5-(metoximetil)furan-2-ila.

Exemplo de Composto 19. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 5-(metoximetil)tiofen-2-ila.

10           Exemplo de Composto 20. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 5-(3-propil)furan-2-ila.

Exemplo de Composto 21. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

Exemplo de Composto 22. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 6-hexila.

15           Exemplo de Composto 23. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é (Z)-6-hex-4-enila.

Exemplo de Composto 24. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

20           Exemplo de Composto 25. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenila.

25           Exemplo de Composto 26. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Exemplo de Composto 27. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxibutil)fenila.

Exemplo de Composto 28. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxiptil)fenila.

30           Exemplo de Composto 29. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxiexil)fenila.

Exemplo de Composto 30. O composto de acordo com qualquer

um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxipentil)fenila.

Exemplo de Composto 31. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxipropil)fenila.

5 Exemplo de Composto 32. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(3-hidróxi-2-metileptan-2-il)fenila.

Exemplo de Composto 33. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(3-hidróxi-2-metiloctan-2-il)fenila.

10 Exemplo de Composto 34. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 1-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-5-ila.

15 Exemplo de Composto 35. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 2,3-diidro-1H-inden-5-ila.

Exemplo de Composto 36. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 3-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)fenila.

20 Exemplo de Composto 37. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilexil)fenila.

Exemplo de Composto 38. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)fenila.

25 Exemplo de Composto 39. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-terc-butilfenila.

Exemplo de Composto 40. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-hexilfenila.

30 Exemplo de Composto 41. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Exemplo de Composto 42. O composto de acordo com qualquer

um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-3-fenilpropil)fenila.

Exemplo de Composto 43. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-  
5 hidroxiciclobutil)fenila.

Exemplo de Composto 44. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(2-cicloexil-1-hidroxietil)fenila.

Exemplo de Composto 45. O composto de acordo com qualquer  
10 um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(3-cicloexil-1-hidroxipropil)fenila.

Exemplo de Composto 46. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(cicloexil(hidróxi)metil)fenila.

15 Exemplo de Composto 47. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(cicloexilmetil)fenila.

Exemplo de Composto 48. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(hidróxi(fenil)metil)fenila.

20 Exemplo de Composto 49. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde J<sup>1</sup> é H.

Exemplo de Composto 50. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde J<sup>1</sup> é O.

25 Exemplo de Composto 51. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde J<sup>1</sup> é OH.

Exemplo de Composto 52. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde J<sup>1</sup> é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

30 Exemplo de Composto 53. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde J<sup>1</sup> é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Exemplo de Composto 54. O composto de acordo com qualquer



um dos exemplos de composto 1 s 48 onde  $J^1$  é F.

Exemplo de Composto 55. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 s 48 onde  $J^1$  é Cl.

5 Exemplo de Composto 56. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde  $J^1$  é Br.

Exemplo de Composto 57. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde  $J^1$  é I.

Exemplo de Composto 58. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde  $J^1$  é CN.

10 Exemplo de Composto 59. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 48 onde  $J^1$  é  $CF_3$ .

Exemplo de Composto 60. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é H.

15 Exemplo de Composto 61. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é O.

Exemplo de Composto 62. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é OH.

20 Exemplo de Composto 63. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Exemplo de Composto 64. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 to 59 onde  $J^2$  é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

25 Exemplo de Composto 65. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é F.

Exemplo de Composto 66. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é Cl.

Exemplo de Composto 67. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é Br.

30 Exemplo de Composto 68. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é I.

Exemplo de Composto 69. O composto de acordo com qualquer

um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é CN.

Exemplo de Composto 70. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 59 onde  $J^2$  é  $CF_3$ .

5 O que segue são exemplos hipotéticos de composições, kits, métodos, usos e medicamentos empregando os exemplos de composto hipotéticos.

Exemplo de Composição:

10 Uma composição compreendendo um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 70, onde a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceito.

Exemplos de Medicamento:

15 Uso de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 70 na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

Uso de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 70 na fabricação de um medicamento para o tratamento de calvície em uma pessoa.

20 Um medicamento compreendendo um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 70, onde a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceito.

Exemplo de Método:

25 Um método compreendendo administrar um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 70 a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

Exemplo de Kit:

30 Um kit compreendendo uma composição compreendendo composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 70, um recipiente e instruções para administração da dita composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

Um "sal farmaceuticamente aceitável" é qualquer sal que retenha a atividade do composto de origem e não cause quaisquer efeitos prejudiciais ou indesejados adicionais no indivíduo ao qual ele é administrado e

no contexto onde ele é administrado comparado com o composto de origem. Um sal farmaceuticamente aceitável também refere-se a qualquer sal que possa formar *in vivo* como um resultado de administração de um ácido, outro sal ou um pró-fármaco que seja convertido em um ácido ou sal.

5                   Sais farmaceuticamente aceitáveis de grupos funcionais ácidos podem ser derivados de bases orgânicas ou inorgânicas. O sal pode compreender um íon mono ou polivalente. De interesse particular são os íons inorgânicos de lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Sais orgânicos podem ser feitos com aminas, particularmente sais de amônio tal como mono-,  
10               di- e trialkilaminas ou etanol aminas. Sais podem ser também formados com cafeína, trometamina e moléculas similares. Ácido clorídrico ou algum outro ácido farmaceuticamente aceito pode formar um sal com um composto que inclui um grupo básico, tal como uma amina ou um anel piridina.

                  Um "pró-fármaco" é um composto que é convertido em um com-  
15               posto terapeuticamente ativo após administração, e o termo deve ser interpretado de um modo geral aqui como é geralmente conhecido na técnica. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção, conversão pode ocorrer através de hidrólise de um grupo éster ou algum outro grupo biologicamente lábil. Geralmente, mas não necessariamente, um pró-fármaco é  
20               inativo ou menos ativo do que o composto terapeuticamente ativo para o qual ele é convertido. Pró-fármacos de éster dos compostos descritos aqui são especificamente compreendidos. Um éster pode ser derivado de um ácido carboxílico de C1 (isto é, o ácido carboxílico terminal de uma prostaglandina natural) ou um éster pode ser derivado de um grupo funcional de  
25               ácido carboxílico ou outra parte da molécula, tal como em um anel fenila. Embora não pretendendo ser limitante, um éster pode ser um alquil éster, um aril éster ou um heteroaril éster. O termo alquila tem o significado geralmente compreendido por aqueles versados na técnica e refere-se a porções alquila lineares, ramificadas ou cíclicas. C<sub>1-6</sub> alquil ésteres são particularmen-  
30               te úteis, onde parte alquila do éster tem de a partir de 1 a 6 átomo de carbono e inclui, mas não está limitada a, metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *t*-butila, isômeros de pentila, isômeros de hexila, ciclo-

propila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e suas combinações tendo de a partir de 1-6 átomos de carbono, etc.

Aqueles versados na técnica vão compreender imediatamente que para administração ou fabricação de medicamentos os compostos descritos aqui podem ser misturados com excipientes farmacologicamente aceitáveis que *per se* são bem-conhecidos na técnica. Especificamente, um fármaco a ser administrado sistemicamente pode ser confeccionado como um pó, pílula, comprimido ou similar ou como uma solução, emulsão, suspensão, aerossol, xarope ou elixir adequado para administração oral ou parenteral ou inalação.

Para formas ou medicamentos de dosagem sólida, carreadores sólidos não-tóxicos incluem, mas não estão limitados a, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, os polialquilenos glicólicos, talco, celulose, glicose, sacarose e carbonato de magnésio. As formas de dosagem sólidas podem ser não-revestidas ou elas podem ser revestidas através de técnicas conhecidas retardar desintegração e absorção no trato gastrointestinal e então provê uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles podem também ser revestidos através da técnica descrita nas Patentes U.S. Nºs 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para controlar liberação. Formas de dosagem farmacologicamente administráveis líquidas podem, por exemplo, compreender uma solução ou suspensão de um ou mais dos compostos presentemente úteis e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um carreador, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similar, para então formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não-tóxicas tal como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similar. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos reais de

preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão aparentes, àqueles versados na presente técnica; por exemplo, vide *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 16ª Ed., 1980. A composição da formulação a ser administrada, em qualquer caso,  
5 contém uma quantidade de um ou mais dos compostos aqui úteis em uma quantidade eficaz para prover o efeito terapêutico desejado.

Administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção, ou subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente. Injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, ou como soluções ou  
10 suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção ou como emulsões. Excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol e similar. Ainda, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a serem administradas podem também conter quantidades menores de substâncias auxiliares  
15 não-tóxicas tal como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similar.

A quantidade de composto ou compostos presentemente úteis administrados é dependente do efeito terapêutico ou dos efeitos desejados, do mamífero específico sendo tratado, da severidade e da natureza da condição do mamífero, do modo de administração, da potência e farmacodinâmica do composto ou compostos particulares empregados e do julgamento do médico que prescreve. A dosagem terapeuticamente eficaz do composto ou compostos presentemente úteis pode estar na faixa de cerca de 0,5 ou  
20 cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/dia.

25 Um líquido que é oftalmicamente aceitável é formulado de modo que ele pode ser administrado topicamente ao olho. O conforto deve ser maximizado o máximo possível, embora algumas vezes considerações de formulação (por exemplo, estabilidade do fármaco) possam necessitar de conforto menos do que ótimo. No caso do conforto não poder ser maximizado, o  
30 líquido deve ser formulado de modo que o líquido seja tolerável para o paciente para uso oftálmico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve ser ou embalado para uso único ou conter um conservante para preve-

nir contaminação em usos múltiplos.

Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são frequentemente preparados usando uma solução salina fisiológica como um veículo principal. Soluções oftálmicas devem de preferência ser mantidas em pH confortável com um sistema de tampão apropriado. A formulação pode também conter conservantes, estabilizadores e tensoativos farmaceticamente aceitos, convencionais.

Conservantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico e nitrato fenilmercúrico. Um tensoativo útil é, por exemplo, Tween 80. Da mesma maneira, vários veículos úteis podem ser usados nas preparações oftálmicas da presente invenção. Esses veículos incluem, mas não estão limitados a, álcool de polivinila, povidona, hidroxipropil metil celulose, poloxâmeros, carboximetil celulose, hidroxietil celulose e água purificada.

Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme necessário ou conveniente. Eles incluem, mas não estão limitados a, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer outro ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

Vários tampões e meios para ajuste do pH podem ser usados contanto que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Deste modo, tampões incluem tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH dessas formulações conforme necessário.

Em uma tendência similar, antioxidante oftalmicamente aceitável para uso na presente invenção inclui, mas não está limitado a, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Outros componentes excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são agentes de quelação. Um agente de quelação útil é edetato dissódio, embora outros agentes de quelação possam ser também usados no lugar de ou em conjunto com ele.

Os ingredientes são geralmente usados nas quantidades que seguem:

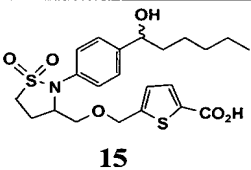
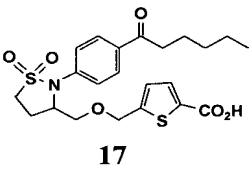
Ingrediente	Quantidade (% p/v)
ingrediente ativo	cerca de 0,001-5
conservante	0-0,10
veículo	0-40
ajustador de tonicidade	1-10
tampão	0,01-10
ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
antioxidante	conforme necessário
tensoativo	conforme necessário
água purificada	conforme necessário para completar 100%

Para uso tópico, cremes, unguentos, géis, soluções ou suspensões, etc, contendo o composto descrito aqui são empregados. Formulações tópicas podem geralmente ser compreendidas de um carreador, co-solvente, emulsificante, aumentador de penetração, sistema conservante e emoliente farmacêutico.

A dose real dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico e da condição a ser tratada, a seleção da dose apropriada está dentro do conhecimento do versado na técnica.

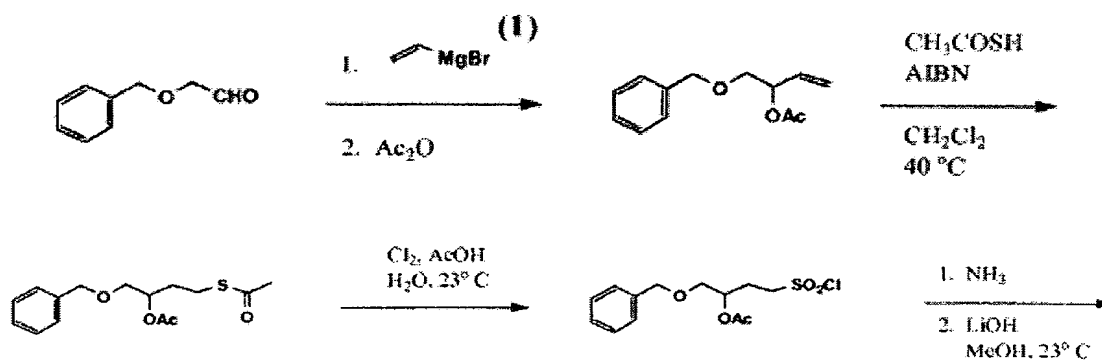
Para tratamento de doenças que afetam o olho incluindo glaucoma, esses compostos podem ser administrados topicamente, periocularmente, intraocularmente ou através de qualquer outro meio eficaz conhecido na técnica.

## Resultados Biológicos

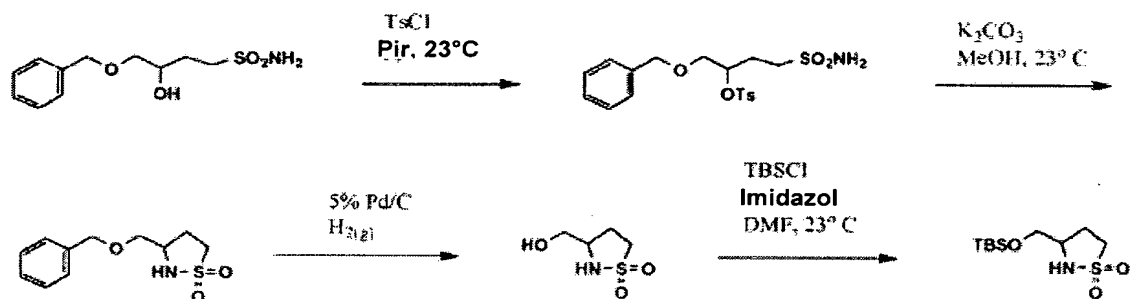
	EP <sub>2</sub>					EP <sub>4</sub>				
	cAMP		Sinal de Ca <sup>2+</sup>		Liga-ção		Sinal de Ca <sup>2+</sup>		Liga-ção	
	EC <sub>50</sub> (nM)	%PG E <sub>2</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)	%In	EC <sub>50</sub> (nM)	%PG E <sub>2</sub>	EC <sub>50</sub> (nM)	%In	EC <sub>50</sub> (nM)	
 <b>15</b>	115		8316		2920		NA		NA	
 <b>17</b>	98		5425		1201		NA		NA	

- Esses compostos podem ser preparados através de vários métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, o Pedido PCT N° PCT/US2006/007797, depositado em 6 de março de 2006, que reivindica
- 5 prioridade para o Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos 60/660.748, depositado em 10 de março de 2005, ambos aqui expressamente incorporados a título de referência; e Patente dos Estados Unidos N° Pa-
- 10 tente US 4.087.435, que é expressamente aqui incorporada a título de referência, podem ser adaptados para preparar os compostos descritos aqui. Os
- Esquemas 1 e 2 mostram um exemplo típico de um método de preparação desses compostos usando métodos adaptados dessas referências. Outros métodos são aparentes àqueles de habilidade comum na técnica.

## Esquema 1

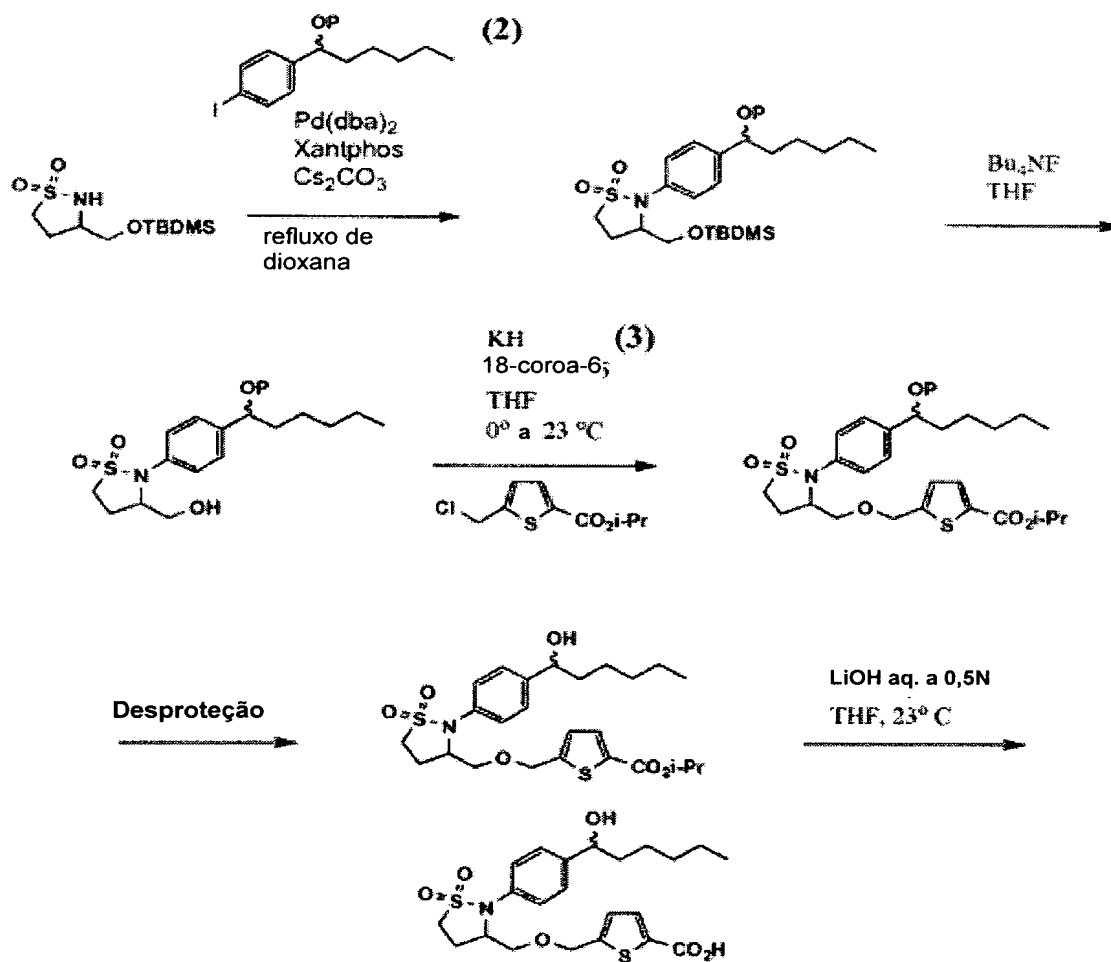






(1) Patente US 4.087.435

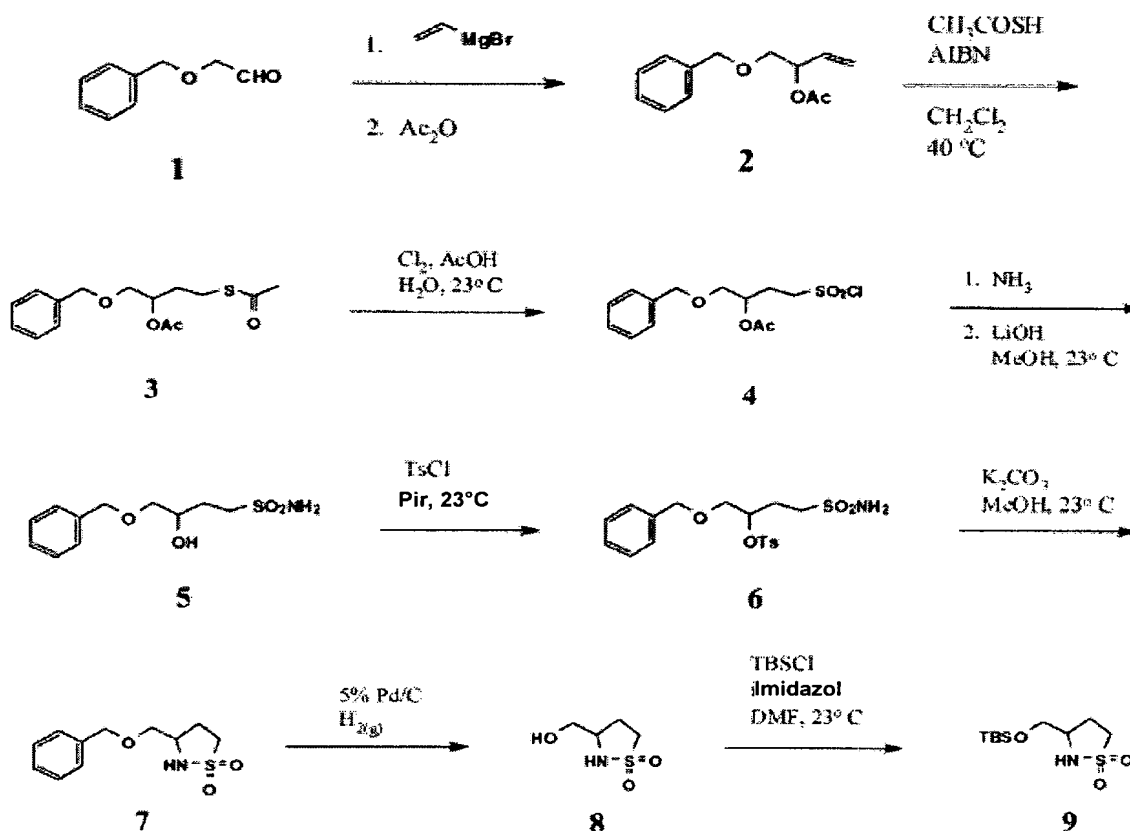
## Esquema 2



(2) Tet. Lett. 2004, 3305-7

(3) Pedido Provisório US Nº 60/660.748

## Esquema 3



## Acetato de 1-(benzilóxi)but-3-en-2-ila (2)

Benziloxiacetaldeído 1 (220 g, 1,46 mol) em THF anidro (140 mL) foi adicionado em gotas a uma solução a 1M agitada de brometo de vinil magnésio em THF (1,89 L) previamente esfriada para  $-5^\circ\text{C}$ . Quando a adição estava completa, a mistura foi deixada agitar a  $-5^\circ\text{C}$  por mais 30 minutos após o que análise de TLC mostrou uma reação completa. Anidrido acético (222 mL, 240 g, 2,35 mols, 1,6 eq.) foi então adicionado e a mistura deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente da noite para o dia. Água gelada (1 L) foi então adicionada à reação seguido por EtOAc (700 mL) e a mistura agitada por 10 minutos. As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída com EtOAc (700 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (700 mL), secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e concentrados *in vacuo* para dar o produto bruto como um óleo laranja. Purificação através de almofada de sílica deu o acetato 2 como um óleo amarelo (309 g, 97%).

## Acetato de 4-(acetiltio)-1-(benzilóxi)butan-2-ila (3)

O acetato 2 (44,5 g, 0,202 mol) foi absorvido em tolueno (450 ml) e aquecido para 90°C com agitação sob nitrogênio. AIBN (3,32 g, 20,2 mmols, 0,1 eq.) foi adicionado. Uma solução de ácido tioacético (16,91 g, 0,22 mol, 1,1 eq.) em tolueno (450 ml) foi então adicionada durante 3 horas.

5 Após cada quarto da solução ter sido adicionado mais AIBN (0,83 g, 5,06 mmols) foi adicionado à reação. A mistura de reação foi aquecida a 90°C por mais 19 horas após o que uma pequena amostra foi removida e concentrada para análise NMR. Isto mostrou a razão de produto para material de partida como aproximadamente 7:1. Em uma tentativa de levar a reação para o tér-

10 mino, ácido tioacético extra (3,0 g, 0,2 eq.) em tolueno (80 ml) e AIBN (0,83 g) foram adicionados. A reação foi aquecida para 90°C por uma segunda noite, então examinada através de NMR, que não mostrou nenhum progresso adicional. A mistura de reação foi esfriada, lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (2 x 400 mL), água (300 ml), então con-

15 centrada *in vacuo*.

A mistura de reação concentrada bruta (123 g) foi dissolvida em diclorometano (0,8 L), então misturada cuidadosamente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (0,8 L) em um frasco de 3 L. Após 1 hora de agitação, as camadas foram separadas e a camada orgânica novamente agitada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (0,8 L). Após agitar por 30 minutos, as camadas foram separadas e a camada orgânica concentrada. Purificação através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel, heptano/acetato de etila (9:1) deu 42 g (70%) de tioacetato 3 como um óleo amarelo pálido.

20

#### 25 Acetato de 1-(benzilóxi)-4-(clorossulfonil)butan-2-ila (4)

Em um frasco com flange de 3 L foi dissolvido tioacetato 3 (170 g, 0,57 mol) em ácido acético a 80% (1530 mol) dando uma solução laranja. Isto foi esfriado usando um banho gelado para uma temperatura interna de 10°C antes de cloro ser lentamente borbulhado através da solução. A reação

30 era exotérmica e o fluxo de cloro foi ajustado para manter uma temperatura interna abaixo de 25°C. Após 3 horas, a solução verde resultante foi checada (NMR) para assegurar que consumo completo de material de partida te-

nha acontecido e que produto tenha se formado. A reação foi então vertida em água (10 vol, 1,7 L) e formou uma emulsão branca. A mistura foi extraída com MTBE (2 x 1,7 L, 2 x 10 vol.). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1,7 L), então secos ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e evaporados para dar o cloreto de sulfonila 4 como um óleo laranja (155,1 g).

#### 4-(Benzilóxi)-3-hidroxibutano-1-sulfonamida (5)

Cloreto de sulfonila 4 (155,1 g) foi adicionado lentamente à amônia líquida ( $-78^\circ\text{C}$ , 250 mL) durante 30 minutos. A solução laranja resultante foi lentamente aquecida para temperatura ambiente e agitada durante um final de semana. Após este tempo, o óleo marrom espesso foi diluído com DCM (2 vol., 310 mL) e filtrado para remover cloreto de amônia (13 g de 26 g esperados). O filtrado foi evaporado para dar um óleo laranja.

O óleo resultante foi absorvido em metanol (10 vol., 1,6 L) e foi agitado a  $18^\circ\text{C}$ . A isto foi adicionado LiOH (13,89 g, 0,58 mol) durante 5 minutos com agitação. A reação aquecida durante a adição para  $24^\circ\text{C}$  e foi deixada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, foi diluída com água (500 mL) e foi extraída com iPrOAc (5 x 1L). Os extratos combinados foram evaporados para dar 64 g de 5 impuro. O aquoso foi extraído com DCM (5 x 1L) para dar um adicional de 50 g de 5 impuro. Os sólidos foram combinados e transformados em pasta fluida em MTBE (220 mL) para dar uma suspensão esbranquiçada que foi filtrada. A hidroxil-sulfonamida 5 desejada foi obtida (55 g) após secagem. A camada aquosa foi reduzida em volume para 50 mL ponto onde um sólido branco foi então visto precipitar. Este foi filtrado e seco sob vácuo para dar uma batelada adicional de 5 (27 g). Os dois sólidos foram combinados para dar 82 g (60%) de hidroxil-sulfonamida 5 pura.

#### 1-(Benzilóxi)-4-sulfamoilbutan-2-il 4-metilbenzenossulfonato (6)

Uma solução de hidroxil-sulfonamida 5 (77 g, 0,30 mol) em piridina (730 mL, 9,5 vol.) foi esfriada para  $<10^\circ\text{C}$  em um frasco de fundo redondo de 2 L. Cloreto de tosila (56,6 g, 0,30 mol) é adicionado à solução durante 5 minutos mantendo a temperatura interna abaixo de  $10^\circ\text{C}$ . A reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente com agitação da noite

para o dia. A reação terminada foi vertida em água (10 vol., 770 mL) para dar uma solução laranja que foi extraída com iPrOAc/MTBE (1:1, 2 x 1,5L). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (2 x 500 mL), HCl aquoso (2M, 2 x 500 mL) então salmoura (1 x 500 mL). A porção orgânica foi  
5 seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e evaporada para dar sulfonato 6 como um óleo laranja (78 g).

1,1-Dióxido de 3-(benziloximetil)-isotiazolidina (7)

Sulfonamida 6 (109 g, 0,26 mol) foi dissolvida em DMF (800 mL) e agitada em temperatura ambiente. A isto foi adicionado  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (63 g, 0,46  
10 mol) em uma porção e a mistura resultante aquecida em refluxo (banho de óleo 160°C) por 3 horas. Após este tempo o aquecimento foi cessado e a reação deixada esfriar com agitação da noite para o dia. A reação terminada foi vertida em água (1L) e acidificada com HCl aquoso (1M, ~500 mL) para pH 2. A suspensão marrom resultante foi extraída com DCM (5 x 500 mL) e  
15 os orgânicos combinados lavados com salmoura (1L). Uma emulsão espessa se formou, a qual foi separada através da adição de iPrOAc até que duas camadas distintas fossem visíveis. Os orgânicos foram separados, secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporados para dar um óleo laranja (66 g). Este óleo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 5% de Me-  
20 OH/DCM) para dar dióxido 7 como um óleo amarelo-laranja (40 g, 64%).

1,1-Dióxido de 3-(hidroximetil)-isotiazolidina (8)

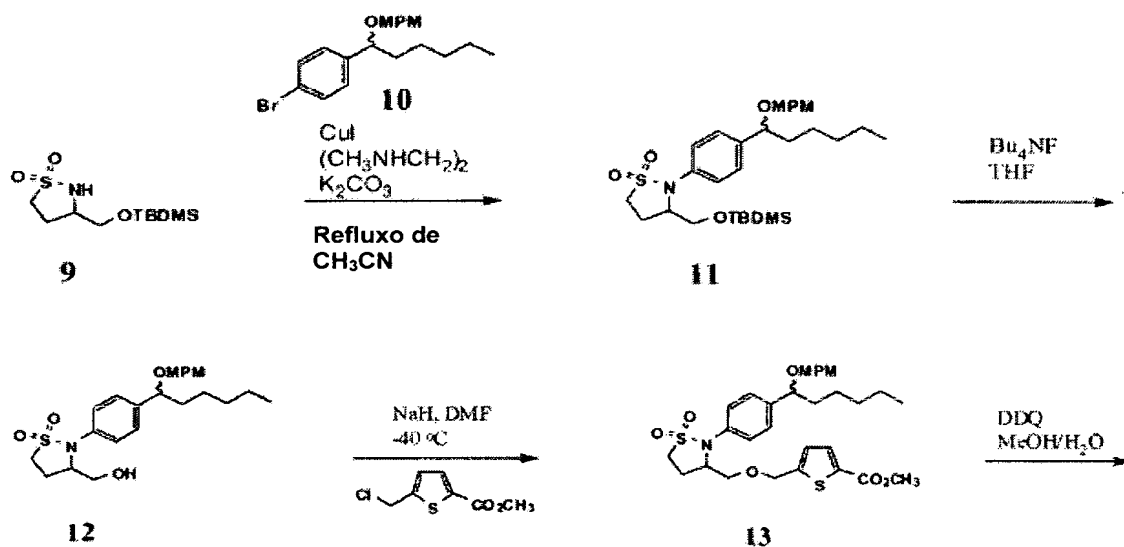
Dióxido 7 (40 g, 0,17 mol) foi posto no alinhador de copo dentro de um hidrogenador Parr de 2 L e dissolvido em uma mistura de IMS (150 ml) e iPrOAc (150 ml). Uma suspensão de paládio sobre carbono a 5%  
25 (Johnson Matthey tipo 392, 18 g) em iPrOAc (50 mL) foi adicionada e a suspensão agitada sob uma atmosfera de hidrogênio de 482,63 kPa (70 psi) por 3 dias. Após este tempo um IPC de NMR foi realizado que mostrou aproximadamente 15% de material benzilado ainda presente. Após mais 4 dias a reação estava 94% completa e foi decidido parar a hidrogenólise. O catali-  
30 sador de paládio foi filtrado sob nitrogênio em um leito de celite, que foi subsequentemente lavado com IMS (250 mL) e iPrOAc (250 mL). O filtrado e lavagens foram concentrados para dar o produto bruto como um óleo (26,26

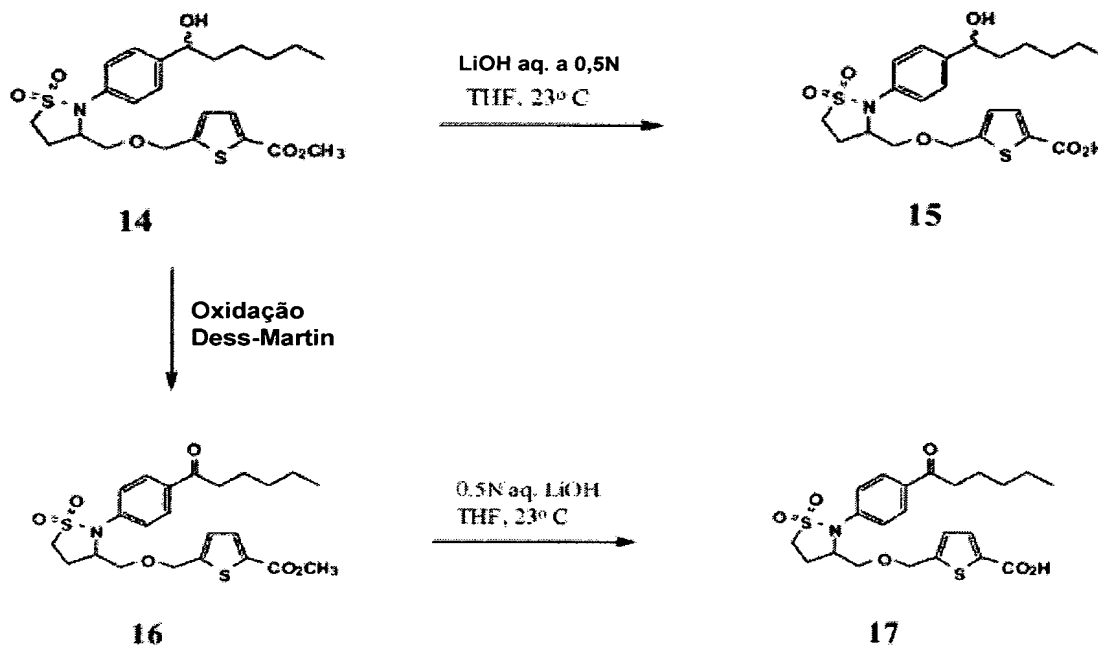
g). O óleo foi purificado através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, DCM/metanol (9:1)) dando 16,65 g (67%) do dióxido de hidroxila 8 como um sólido branco.

#### 1,1-Dióxido de 3-(terc-butildifenilsilaniloximetil)-isotiazolidina (9)

- 5 Hidroxi-dióxido 8 (16,65 g, 0,110 mol) foi absorvido em DCM seco (200 ml) e DMF (40 mL) e a solução resultante foi esfriada para 0°C com agitação sob nitrogênio. Imidazol (8,25 g, 0,121 mol, 1,1 eq.) foi adicionado à solução seguido por cloreto de TBS (18,26 g, 0,121 mol). Após 2,5 horas a reação foi completada e água (250 ml) foi adicionada à mistura de reação
- 10 com agitação rápida. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (250 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secos em MgSO<sub>4</sub> e concentrados usando um evaporador giratório de vácuo alto em um esforço para remover DMF residual. O produto bruto (26 g) foi então purificado através de cromatografia *instantânea* (sílica-gel) eluindo a coluna
- 15 com DCM para remover o DMF residual. Frações coletadas foram combinadas e concentradas para dar TDDMS-éter 9 puro como um óleo transparente muito viscoso (21,56 g, 74%).

#### Esquema 4





1,1-Dióxido de 3-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-2-(4-{1-[(4-metoxibenzil)óxi]hexil}fenil)isotiotiazolina (11)

Iodeto de cobre(I) (82 mg, 0,43 mmol), N,N'-dimetiletilenoamina (51  $\mu\text{L}$ , 0,43 mmol) e carbonato de potássio (1,32 g, 9,65 mmols) foram adicionados sequencialmente a uma solução do dióxido 9 (1,27 g, 4,78 mmols) e brometo de arila 10 (1,8 g, 4,78 mmols) em acetonitrila (4 mL). A mistura resultante foi desgaseificada, purgada sob uma atmosfera de nitrogênio e então aquecida para 80°C por 16 horas. A mistura foi esfriada para temperatura ambiente, filtrada e o filtrado concentrado *in vacuo*. Purificação do resíduo através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 3:1 de hex/EtOAc) deu 995 mg (46%) do dióxido de N-arila 11.

1,1-Dióxido de 2-(4-{1-[(4-metoxibenzil)óxi]hexil}fenil)isotiazolidin-3-ol (12)

Fluoreto de tetrabutilamônio (2,6 mL de uma solução a 1,0M em THF, 2,66 mmols) foi adicionado a uma solução do silil éter 11 (995 mg, 1,77 mmol) em THF (20 mL) a 23°C. Após agitar por 16 horas a reação foi diluída com EtOAc e lavada com H<sub>2</sub>O seguido por salmoura. A porção orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação do resíduo através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 3:1 de EtOAc/hexano) deu 573 mg (72%) do álcool 12.

Metil 5-([2-(4-{1-(4-metoxibenzil)óxi}hexil)fenil]-1,1-dioxidoisotiazolidin-3-il]óxi)metil]tiofeno-2-carboxilato (13)

Hidreto de sódio (10 mg, 0,39 mmol) foi adicionado a uma solução do álcool 12 (117 mg, 0,26 mmol) em DMF (2 mL) a -40°C. Após 15 minutos metil 5-(clorometil)-2-tiofenocarboxilato (75 mg, 0,39 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada aquecer para temperatura ambiente espontaneamente. Após 16 horas a reação foi diluída com EtOAc e lavada com H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e então salmoura. A porção orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação do resíduo através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 2:3 de EtOAc/hexano) deu 76 mg (34%) do metil éster 13.

Metil 5-([2-[4-(1-hidroxiexil)fenil]-1,1-dioxidoisotiazolidin-3-il]óxi)metil]tiofeno-2-carboxilato (14)

2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (33 mg, 0,145 mmol) foi adicionado a uma mistura do MPM-éter 13 (76 mg, 0,126 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (1,5 mL) e H<sub>2</sub>O (0,1 mL) a 0°C. Após 2 horas a reação foi extinta através da adição de NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado e então extraída com EtOAc. A porção orgânica foi lavada com NaHSO<sub>3</sub> aquoso saturado e salmoura então seca (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação do resíduo através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 3:2 de EtOAc/hexano) deu 61 mg (99%) do álcool 14.

5-([2-[4-(1-Hidroxiexil)fenil]-1,1-dioxidoisotiazolidin-3-il]óxi)metil]tiofeno-2-carboxilato (15)

Hidróxido de lítio (0,6 ml de uma solução a 0,5N em H<sub>2</sub>O, 0,29 mmol) foi adicionado a uma solução do éster 14 (61 mg, 0,127 mmol) em THF (1,2 mL) a 23°C. Após 16 horas a reação foi acidificada com ácido cítrico a 10% e extraída com EtOAc. A porção orgânica foi lavada com salmoura (2X), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação do resíduo através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) deu 51 mg (86%) do ácido livre 15.

Metil 5-([2-(4-hexanoilfenil)-1,1-dioxidoisotiazolidin-3-il]óxi)metil]tiofeno-2-carboxilato (16)



1,1,1-Tris(acetilóxi)-1,1-diidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (44 mg, 0,104 mmol) foi adicionada a uma solução do álcool 14 (42 mg, 0,087 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) a 23°C. Após agitar por 16 horas a mistura de reação foi diluída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e filtrada. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e purificação do resíduo através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 1:1 de hexano/EtOAc) deu 41 mg (98%) de cetona 16.

5-({[2-(4-Hexanoilfenil)-1,1-dioxidoisotiazolidin-3-il]óxi}metil)tiofeno-2-carboxilato (17)

Hidróxido de lítio (0,43 ml de uma solução a 0,5 N em H<sub>2</sub>O, 0,216 mmol) foi adicionado a uma solução do éster 16 (45 mg, 0,094 mmol) em THF (0,86 mL) a 23°C. Após 16 horas a reação foi acidificada com ácido cítrico a 10% e extraída com EtOAc. A porção orgânica foi lavada com salmoura (2X), seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada *in vacuo*. Purificação do resíduo através de cromatografia de coluna *instantânea* (sílica-gel, 9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) deu 36 mg (82%) do ácido livre 17.

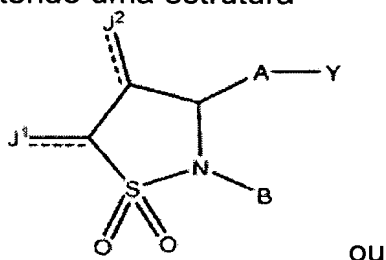
Uma pessoa versada na técnica compreende o significado da estereoquímica associada com características estruturais de borda hachurada/borda sólida. Por exemplo, um livro de química orgânica introdutório (Francis, A. Carey, *Organic Chemistry*, Nova York: McGraw-Hill Book Company, 1987, p. 63) declara "uma borda indica uma ligação vindo do plano do papel em direção ao observador" e a borda hachurada indicada como uma "linha pontilhada", "representa uma ligação recuando do observador".

A descrição acima detalha métodos e composições específicos que podem ser empregados para praticar a presente invenção e representa o melhor modo compreendido. No entanto, é aparente de um versado na técnica que compostos adicionais com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados de uma maneira análoga, e que os compostos descritos podem ser também obtidos a partir de compostos de partida diferentes através de reações químicas diferentes. Similarmente, composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e usadas com substancialmente o mesmo resultado. Então, de qualquer forma detalhada que o acima possa aparecer no texto, ele não deve ser considerado como limitante

do escopo geral disto; pelo contrário, o âmbito da presente invenção deve ser governado apenas pela construção legal das reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo uma estrutura



um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;  
em que

5 uma linha pontilhada representa a presença ou ausência de uma ligação;

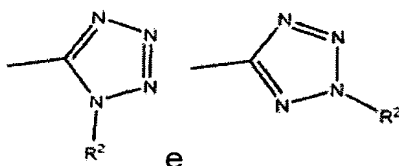
Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster dele, compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter dela compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

10 A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$  ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído por S ou O;

15  $J^1$  e  $J^2$  são independentemente H; O; OH; O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN ou  $CF_3$ ; e

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

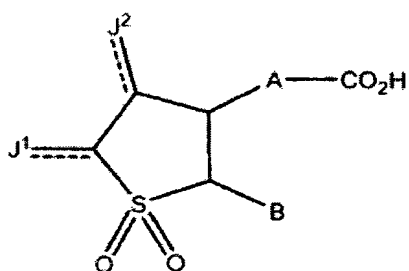
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é selecionado de  $CO_2R^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $CON(OR^2)R^2$ ,  $CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $CO-$   
20  $NH(CH_2CH_2OH)$ ,  $CH_2OH$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $CONHSO_2R^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_2NHR^2$ ,



em que

$R^2$  é independentemente H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, fenila não-substituída ou bifenila não-substituída.

3. Composto tendo uma estrutura



um sal farmaceuticamente aceitável dele ou pró-fármaco dele;

em que

uma linha pontilhada representa a presença ou ausência de uma ligação;

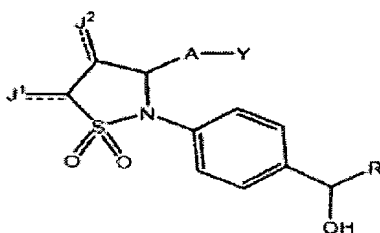
- A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$  ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , onde  
 5 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído por S ou O;

- J<sup>1</sup> e J<sup>2</sup> são independentemente H; O; OH; O-alkila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN ou CF<sub>3</sub>; e  
 10

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que B é fenila substituída.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 tendo uma estrutura  
 15



ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

em que

R é hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> hidrocarbila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que R é alquila.  
 20

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , em que Ar é interarileno ou heterointe-

rarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e em que um CH<sub>2</sub> pode ser substituído por S ou O.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que A é – (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Ar, –O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ar, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ar, –(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAr, –O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Ar, –CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ar, ou (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OAr, onde Ar é inter-heteroarila monocíclico.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que Ar é inter-tienileno.

10. Composto de acordo como a reivindicação 8, em que Ar é intertiazolileno.

11. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que Ar é interoxazolileno.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que A é 6-hexila.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que A é (Z)-6-hex-4-enila.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>1</sup> é H.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>2</sup> é H.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>2</sup> é O.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>2</sup> é OH.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>2</sup> é F.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>2</sup> é Cl.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>2</sup> é Br.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que J<sup>2</sup> é CN.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 13, em que  $J^2$  é  $CF_3$ .

23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22 na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

5                    24. Método compreendendo administrar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22 a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

10                   25. Kit compreendendo uma composição compreendendo composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, um recipiente e instruções para administração da dita composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

26. Composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, em que a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

## RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSTOS TERAPÊUTICOS".

A presente invenção refere-se um composto tendo uma estrutura (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele. Métodos terapêuticos, composições e medicamentos relacionados a ele são também descritos.

5