



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

(21) **PI0611257-9 A2**

(22) Data de Depósito: 02/05/2006
(43) Data da Publicação: 24/08/2010
(RPI 2068)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/397
C07D 205/08
A61P 1/00

(54) Título: **BETA-LACTAMAS SUBSTITUÍDAS E USO EM MEDICINA DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 06/05/2005 US 60/678,402

(73) Titular(es): ALLERGAN, INC

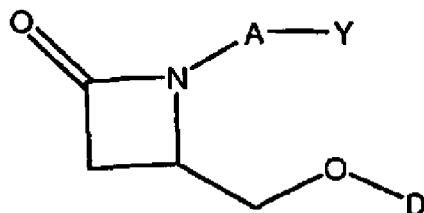
(72) Inventor(es): DAVID W. OLD

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006016804 de 02/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/121708 de 16/11/2006

(57) Resumo: A presente invenção refere-se ao uso dos compostos de fórmula em que Y e D são descritos neste relatório ou um sal ou um pró-farmaco ou um metabólito farmacologicamente aceitável dos mesmos para o tratamento da doença inflamatória intestinal e do glaucoma.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**BETA-LACTAMAS SUBSTITUÍDAS E USO EM MEDICINA DO MESMO**".

Antecedentes

5 A presente invenção refere-se a agentes hipotensivos oculares que são úteis no tratamento de uma série de várias condições hipertensivas oculares tais como episódios hipertensivos oculares por trabeculectomia pós-cirúrgica e pós-laser, glaucoma e como auxiliares pré-cirúrgicos.

10 O Glaucoma é uma doença dos olhos caracterizada por pressão intraocular elevada. Com base na sua etiologia, o glaucoma foi classificado como primário ou secundário. Por exemplo, o glaucoma primário em adultos (glaucoma congênito) pode ser de ângulo aberto ou agudo ou crônico de ângulo fechado. O glaucoma secundário resulta de doenças oculares pré-existentes tais como uveíte, tumor intraocular ou de uma catarata aumentada.

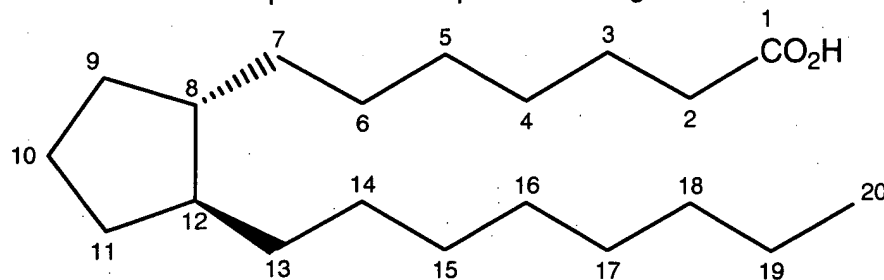
15 As causas subjacentes do glaucoma primário não são ainda conhecidas. A tensão intraocular elevada é devida à obstrução do fluxo do humor aquoso. No glaucoma crônico de ângulo aberto, a câmara anterior e suas estruturas anatômicas parecem normais, mas a drenagem do humor aquoso é impedida. No glaucoma agudo ou crônico de ângulo fechado, a
20 câmara anterior é oca, o ângulo de filtração é estreitado, e a íris pode obstruir a malha trabecular na entrada do canal de Schlemm. A dilatação da pupila pode empurrar a raiz da íris para frente contra o ângulo, e pode produzir bloqueio pupilar e precipitar assim um ataque agudo. Olhos com ângulos da câmara anterior estreitos são predispostos a ataques de glaucoma agudo de
25 ângulo fechado de vários graus de severidade.

O glaucoma secundário é causado por qualquer interferência com o fluxo de humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior e subseqüentemente, para o canal de Schlemm. A doença inflamatória do segmento anterior pode impedir escape aquoso causando sinéquia posterior
30 completa na íris bombé, e pode obstruir o canal de drenagem com exudados. Outras causas comuns são tumores intraoculares, cataratas aumentadas, oclusão da veia retinal central, trauma ocular, procedimentos

operatórios e hemorragia intraocular.

Considerando todos os tipos juntos, o glaucoma ocorre em cerca de 2% de todas as pessoas acima da idade de 40 anos e pode ser assintomático por anos antes de progredir para perda rápida da visão. Nos casos onde a cirurgia não é indicada, os antagonistas do adrenoceptor β têm sido os fármacos de escolha para o tratamento do glaucoma.

Certos eicosanóides e seus derivados encontram-se comercialmente disponíveis atualmente para uso no controle do glaucoma. Eicosanóides e derivados incluem numerosos compostos biologicamente importantes tais como as prostaglandinas e seus derivados. As prostaglandinas podem ser descritas como derivados do ácido prostanóico que tem a seguinte fórmula estrutural:



São conhecidos vários tipos de prostaglandinas, dependendo da estrutura e dos substituintes carregados no anel alicíclico do esqueleto do ácido prostanóico. Classificação adicional é baseada no número de ligações insaturadas na cadeia lateral indicada 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 α ou β [por exemplo, prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\beta}$)].

Acredita-se que os agonistas seletivos da prostaglandina EP_2 têm vários usos médicos. Por exemplo, a patente U.S. Nº 6.437.146 ensina o uso dos agonistas seletivos da prostaglandina EP_2 "para tratamento ou prevenção da inflamação e dor nas juntas e músculos (por exemplo, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, artrite juvenil, etc.), condição inflamatória da pele (por exemplo, queimadura solar, queimaduras, eczema, dermatite, etc.), condição inflamatória dos olhos (por exemplo, conjuntivite), distúrbio pulmonar no qual esteja envolvida inflamação (por exemplo, asma, bronquite, doença do criador de pombos, pulmão de

fazendeiro, etc.), condição do trato gastrointestinal associada com inflamação (por exemplo, úlcera aftosa, doença de Chrohn, gastrite atrófica, gastrite varialoforme, colite ulcerativa, doença celíaca, ileíte regional, síndrome do cólon irritável, etc.), gengivite, inflamação, dor e tumescência após operação

5 ou ferimento, pirexia, dor e outras condições associadas com inflamação, doença alérgica, lupus eritematoso sistêmico, escleroderma, polimiosite, tendinite, bursite, periarterite nodosa, febre reumática, síndrome de Sjgren, Doença de Behcet, tiroidite, diabetes tipo I, complicação diabética (microangiopatia diabética, retinopatia diabética, neuropatia diabética, etc.), síndrome

10 nefrótica, anemia aplástica, miastenia grave, dermatite de contato por uveíte, psoríase, doença de Kawasaki, sarcoidose, doença de Hodgkin, doença de Alzheimer, disfunção renal (nefrite, síndrome nefrítica, etc.), disfunção hepática (hepatite, cirrose, etc.), disfunção gastrointestinal (diarréia, doença inflamatória intestinal, etc.), choque, doença óssea caracterizada por metabo-

15 lismo ósseo anormal tais como osteoporose (especialmente, osteoporose pós-menopáusia), hipercalcemia, hiperparatireoidismo, doenças ósseas de Paget, osteolose, hipercalcemia de malignidade com ou sem metástase ósseas, artrite reumatóide, periodontite, osteoartrite, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculose, litíase (especialmente, urolitíase), carcinoma

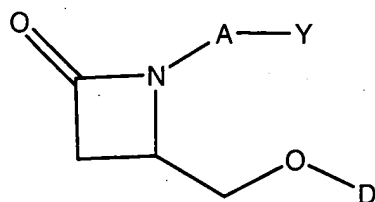
20 sólido, glomerulonefrite proliferativa mesangial, edema (por exemplo, edema cardíaco, edema cerebral, etc.), hipertensão tal como hipertensão maligna ou similares, tensão pré-menstrual, cálculo urinário, oligúria tal como aquela causada por insuficiência aguda ou crônica, hiperfosfatúria ou similares."

A patente U.S. Nº 6.710.072 ensina o uso de agonistas da EP2

25 para o tratamento ou prevenção da "osteoporose, constipação, distúrbios renais, disfunção sexual, calvície, diabetes, câncer, e no distúrbio da regulação imunológica, várias doenças patofisiológicas incluindo infarto agudo do miocárdio, trombose vascular, hipertensão, doença coronária isquêmica, insuficiência coronária congestiva, e angina pectoris."

30 Descrição Da Invenção

Neste relatório é revelado um composto compreendendo



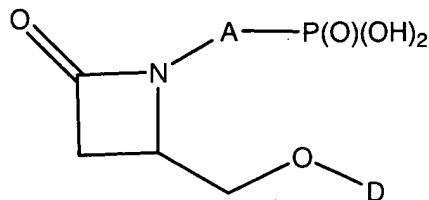
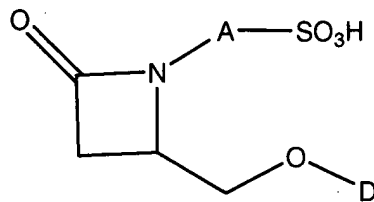
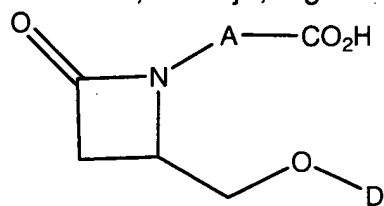
ou um sal ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacologicamente aceitável do mesmo;

em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou um éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila; A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O; e

10 D é arila ou heteroarila.

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou um éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila. Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ácido ou uma molécula orgânica. Embora não pretendendo ser limitante, os grupos funcionais de ácido orgânico geralmente compreendem um óxido de carbono, enxofre ou de fósforo. Assim, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, em certos compostos Y é um grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfônico ou fosfônico, ou seja, algumas das estruturas mostradas abaixo.

20

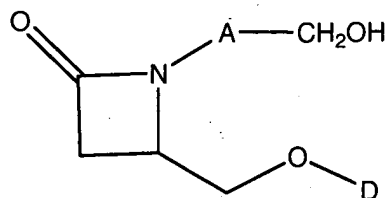


São também contemplados os sais de quaisquer desses ácidos em qualquer forma farmacêuticamente aceitável.

Adicionalmente, é também contemplado uma amida ou éster de um dos ácidos orgânicos mostrados acima compreendendo até 12 átomos de carbono. Em um éter, uma porção hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo, CO₂Me, CO₂Et, etc.

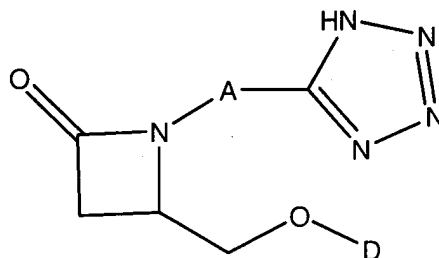
Em uma amida, um grupo amina substitui um OH do ácido. Exemplos de amidas incluem CON(R²)₂, CON(OR²)R², CON(CH₂CH₂OH)₂, e CONH(CH₂CH₂OH) onde R² é independentemente H, C₁-C₆ alquila, fenila, ou bifenila. Porções tal como CONHSO₂R² são também amidas do ácido carboxílico, apesar do fato delas poderem ser também consideradas amidas do ácido sulfônico R²-SO₃H.

Embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, Y pode ser também hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono. Assim, são também possíveis os compostos tendo a estrutura mostrada abaixo.



Adicionalmente, são também possíveis éteres desses compostos. Um éter é um grupo funcional em que um hidrogênio de uma hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, etc.

Finalmente, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila, tais como os compostos tendo uma estrutura de acordo com a fórmula abaixo.

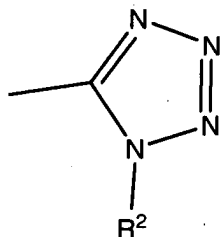


Um grupo funcional tetrazolila não substituído tem duas formas

tautoméricas, que podem rapidamente interconverterem-se em meio aquoso ou biológico, e são assim equivalentes uma com a outra. Esses tautômeros estão mostrados abaixo.



Adicionalmente, se R^2 for C_1 - C_6 alquila, fenila ou bifenila, são também possíveis outras formas isoméricas do grupo funcional tetrazolila tal como aquela mostrada abaixo, todas essas são consideradas estarem dentro do escopo do termo "tetrazolila".



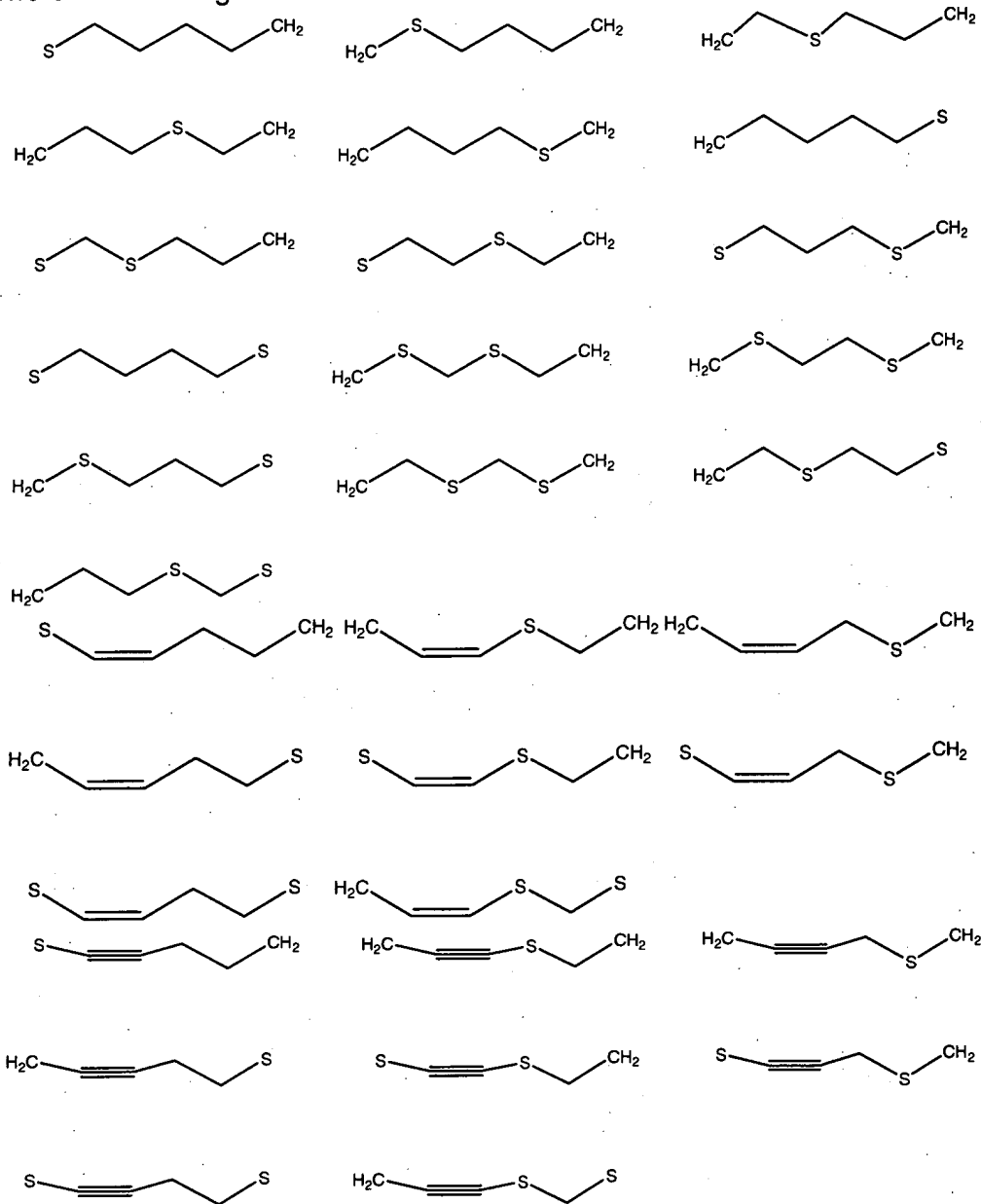
Embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, em uma modalidade, Y é selecionado do grupo consistindo em $CO_2(R^2)$, $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 , e tetrazolil- R^2 ; em que R^2 é independentemente H, C_1 - C_6 alquila, fenila, ou bifenila.

Em relação à identidade de A revelada nas estruturas químicas apresentadas neste relatório, 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 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O.

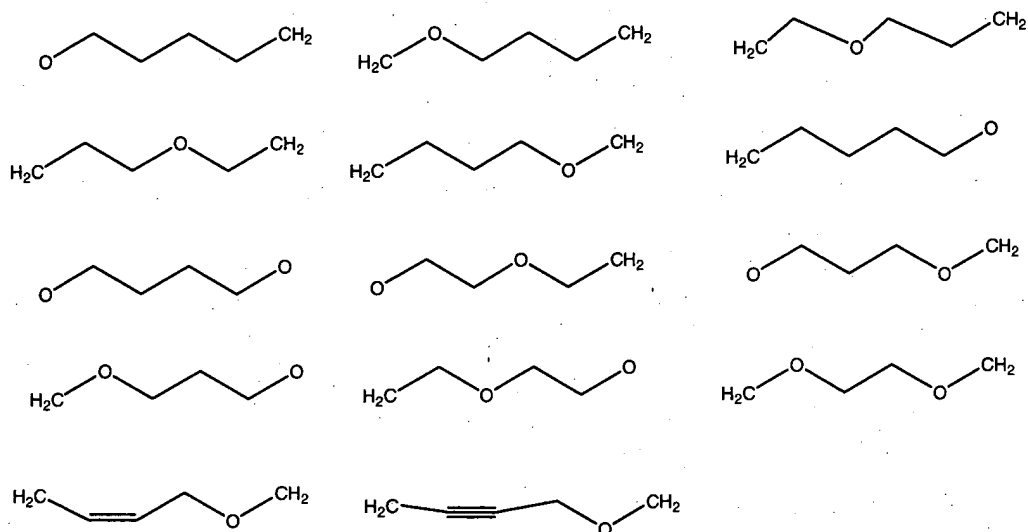
Embora não pretendendo ser limitante, A pode ser $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

Alternativamente, A pode ser um grupo que se encontra relacionado a uma dessas três porções pelo fato de qualquer carbono ser substituído por S e/ou O. Por exemplo, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, A pode ser uma porção substituída por S tal

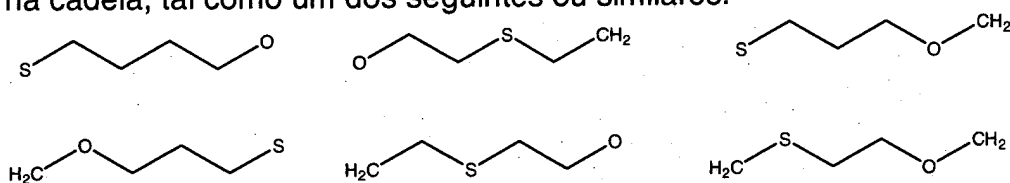
como uma das seguintes ou similares.



Alternativamente, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, A pode ser uma porção substituída por O tal como uma das seguintes ou similares.



Alternativamente, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, A pode ter ambos um O e um S substituídos na cadeia, tal como um dos seguintes ou similares.



5

Alternativamente, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, em certas modalidades A é $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em um CH_2 pode ser substituído por S ou O. Em outras palavras, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, em uma modalidade A compreende de 1 a 4 porções CH_2 e Ar, por exemplo, $-\text{CH}_2\text{-Ar-}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ar-}$, $-\text{CH}_2\text{-Ar-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, e similares; ou

A compreende O, de 0 a 3 porções CH_2 , e Ar, por exemplo, $-\text{O-Ar-}$, $\text{Ar-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-Ar-}$, $-\text{O-CH}_2\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_2$, e similares; ou

15

A compreende S, de 0 a 3 porções CH_2 , e Ar, por exemplo, $-\text{S-Ar-}$, $\text{Ar-CH}_2\text{-S-}$, $-\text{S-Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S-CH}_2\text{-Ar-}$, $-\text{S-CH}_2\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-Ar}$, e similares.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é de 2 a 4 em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 3 em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O.

20

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 2 em que um CH_2

pode ser substituído por S ou O.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 4 em que um CH₂ pode ser substituído por S ou O.

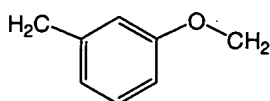
Interarileno ou heterointerarileno refere-se a um anel ou sistemas de anéis de arila ou um anel ou sistema de anéis de heteroarila que conecta outras duas partes de uma molécula, ou seja, as duas partes estão ligadas ao anel em duas posições distintas do anel. Interarileno ou heterointerarileno não tem substituintes além das duas partes da molécula a que ele se conecta. Interarileno ou heterointerarileno substituído tem substituintes além das duas partes a que ele se conecta.

Em uma modalidade, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno substituídos ou não substituídos. Em uma outra modalidade Ar é interfenileno (F). Em uma outra modalidade A é -(CH₂)₂-F-. Embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, os substituintes podem ter 4 ou menos átomos pesados, ou em outras palavras, nenhum átomo de hidrogênio. Qualquer número de átomos de hidrogênio requerido para um substituinte particular será também incluído. Assim, os substituintes podem ser hidrocarbila tendo até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até C₄, alquênila, alquinila e similares; hidrocarbiloxi até C₃; CF₃; hidroxila; NH₂ e grupos funcionais alquilamina até C₃; outros substituintes contendo N ou S; e similares.

Em uma modalidade A é -(CH₂)_m-Ar-(CH₂)_o- em que Ar é interfenileno, a soma de m e o é de 1 a 3, e em que CH₂ pode ser substituído por S ou O.

Em uma outra modalidade A é -CH₂-Ar-OCH₂-. Em uma outra modalidade A é -CH₂-Ar-OCH₂- e Ar é interfenileno. Em uma outra modalidade, Ar está ligado nas posições 1 e 3, de outro modo conhecido como m-

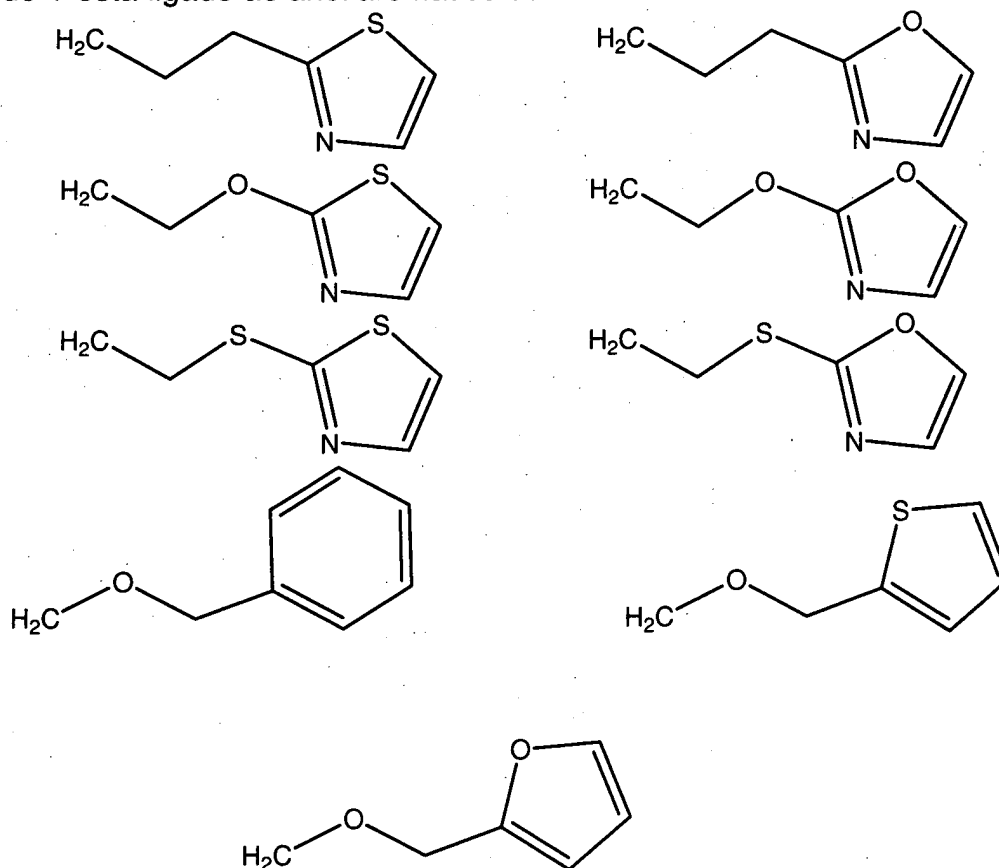
interfenileno, tal como quando A tem a estrutura mostrada abaixo.



Em uma outra modalidade 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 $-(CH_2)_2-F-$ em que CH_2 pode ser substituído por S ou O.

Em uma outra modalidade 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 $-(CH_2)_2-F-$ em que CH_2 pode ser substituído por S ou O; ou A é $-(CH_2)_2-F-$.

Em uma outra modalidade, A tem uma das seguintes estruturas, onde Y está ligado ao anel aromático ou heteroaromático.



Em uma outra modalidade A é $-CH_2OCH_2Ar$.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2SCH_2Ar$.

Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_3Ar$.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2O(CH_2)_4$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-F-OCH}_2$, em que F é interfenileno.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-mF-OCH}_2$, em que mF é m-interfenileno.

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

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

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, em que Ar é 2,5-interfurileno.

D é arila ou heteroarila.

20 Arila é um anel ou sistema de anéis aromáticos não substituído ou substituído tais como fenila, naftila, bifenila, e similares.

Heteroarila é arila tendo um ou mais átomos de N, O ou S no anel, ou seja, um carbono do anel é substituído por N, O ou S. Embora não pretendendo ser limitante, exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizolila e similares não substituídos ou substituídos.

30 Os substituintes de arila ou heteroarila podem ter até 12 átomos que não de hidrogênio cada e tantos átomos de hidrogênio quanto necessários. Assim, embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, os substituintes podem ser:

hidrocarbila, tais como alquila, alquenila, alquinila e similares, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica, e combinações das mesmas;

hidrocarbiloxi, significando O-hidrocarbila tais como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-cicloexila, etc, até 11 átomos de carbono;

hidroxiidrocarbila, significando hidrocarbila-OH tais como as CH_2OH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, etc, até 11 átomos de carbono;

- 5 substituintes de nitrogênio, tais como NO_2 , CN , e similares, incluindo amino, tais como NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$, NHCH_3 , e similares até 11 átomos de carbono;

substituintes de carbonila, tais como CO_2H , éster, amida e similares;

halogênio, tais como cloro, flúor, bromo e similares

- 10 fluorcarbila, tais como CF_3 , CF_2CF_3 , etc.;

substituintes de fósforo, tais como PO_3^{2-} , e similares;

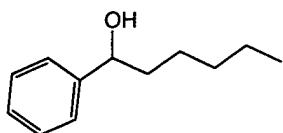
substituintes de enxofre, incluindo S-hidrocarbila, SH. SO_3H , SO_2 -hidrocarbila, SO_3 -hidrocarbila, e similares.

- 15 Em certas modalidades, o número de átomos que não de hidrogênio é de 6 ou menos Em um substituinte. Em outras modalidades, o número de átomos que não de hidrogênio é de 3 ou menos Em um substituinte. Em outras modalidades, o número de átomos que não de hidrogênio Em um substituinte é de 1.

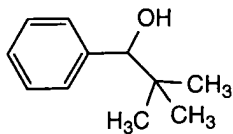
- 20 Em certas modalidades, os substituintes contêm apenas hidrogênio, carbono, oxigênio, halogênio, nitrogênio e enxofre. Em outras modalidades, os substituintes contêm apenas hidrogênio, carbono, oxigênio e halogênio.

- 25 A menos que indicado em contrário, referências a arila, heteroarila, fenila, tienila, benzotienila, e similares são pretendidas significar as porções substituída e não substituída.

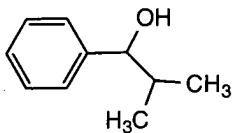
Em outros compostos úteis, D é uma das estruturas mostradas abaixo, com o nome correspondente das estruturas mostrado.



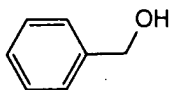
(1-hidroxiexil)fenila



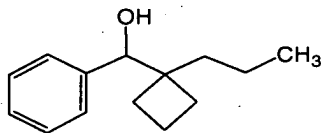
(1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila



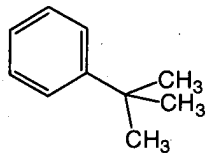
(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila



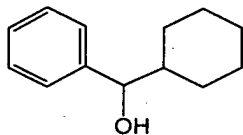
(hidroximetil)fenila



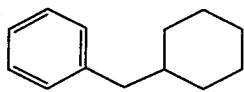
[(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila



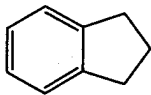
t-butilfenila



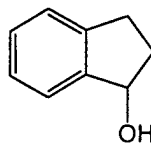
(cicloexilhidroximetil)fenila



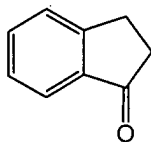
(cicloexilmetil)fenila



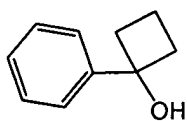
indanila



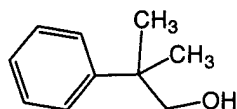
indanolila



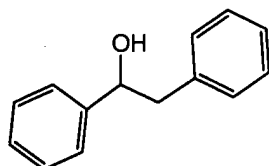
indanonila



(1-hidroxiciclobutil)fenila



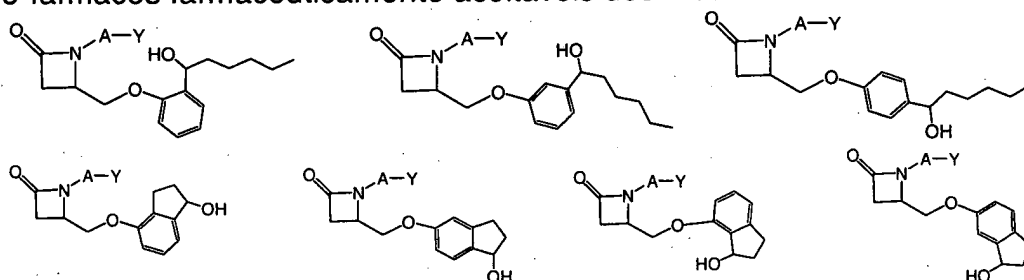
(2-metil-3-hidroxiampil)fenila



(1-hidróxi-2-feniletil)fenila

A ligação à parte restante da molécula, ou seja, o oxigênio do $\text{OCH}_2\text{-}$ conectado a β -lactama ocorre no anel de fenila em qualquer posição. Por exemplo, são contemplados os compostos mostrados abaixo, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

5



Em uma modalidade D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade D é (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade D é (1-hidroxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade D é (hidroximetil)fenila.

10

Em uma outra modalidade D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade D é (cicloexilidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade D é (cicloexilmetil)fenila.

15

Em uma outra modalidade D é indanila.

Em uma outra modalidade D é indanolila.

Em uma outra modalidade D é indanonila.

Em uma outra modalidade D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade D é (2-metil-3-hidroxiopropil)fenila.

Em uma outra modalidade D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

10 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

15 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é interfenileno, e D é (1-hidroxiexil)fenil.

20 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-m\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

25 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (1-hidroxiexil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

30 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-

hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2^-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2^-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

10 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3^-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2^-$, em que F é interfenileno, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

15 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{mF}-\text{OCH}_2^-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4^-$, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

20 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6^-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

25 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3^-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3^-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2^-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

30 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2^-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D

é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é interfenileno, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-m\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

10 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

15 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (hidroximetil)fenila.

20 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$, e D é (hidroximetil)fenila.

25 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (hidroximetil)fenila.

30 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é interfenileno, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-mF-OCH}_2^-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4^-$, e D é (hidroximetil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (hidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (hidroximetil)fenila.

10 Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

15 Em uma outra modalidade A é $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

20 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2)_3^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

25 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-F-OCH}_2^-$, em que F é interfenileno, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-mF-OCH}_2^-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

30 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4^-$, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-intertienilaeno, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-interfurilaeno, e D é [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2)_3-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-F-OCH}_2-$, em que F é interfenileno, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-mF-OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4-$, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é t-butilfenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é t-butilfenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é (ciclohexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2^-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2^-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

10 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3^-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2^-$, em que F é interfenileno, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-m\text{F}-\text{OCH}_2^-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

15 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4^-$, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

20 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (cicloexilhidroximetil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6^-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3^-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

25 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3^-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2^-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2^-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

30 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2^-$, e D é

(cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é interfenileno, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{mF}-\text{OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, e D é (cicloexilmetil)fenila.

10 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (cicloexilmetil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é indanila.

15 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$, e D é indanila.

20 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é indanila.

25 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é interfenileno, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{mF}-\text{OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, e D é indanila.

30 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é indanila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é

2,5-interfurileno, e D é indanila.

Em uma modalidade A é $-(CH_2)_6-$, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, e D é indanolila.

5 Em uma outra modalidade A é $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_4OCH_2-$, e D é indanolila.

10 Em uma outra modalidade A é *cis* $-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2CH\equiv CH-CH_2OCH_2-$, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$, e D é indanolila.

15 Em uma outra modalidade A é $-CH_2-F-OCH_2-$, em que F é interfenileno, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2-mF-OCH_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2-O-(CH_2)_4-$, e D é indanolila.

20 Em uma outra modalidade A é $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é indanolila.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é indanolila.

Em uma modalidade A é $-(CH_2)_6-$, e D é indanonila.

25 Em uma outra modalidade A é *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$, e D é indanonila.

30 Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_4OCH_2-$, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é inter-
5 fenileno, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{mF}-\text{OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é
10 2,5-intertienileno, e D é indanonila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é indanonila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é
15 (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.
20

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é
25 (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é inter-
30 fenileno, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{mF}-\text{OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

10 Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2\text{)}_3\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S(CH}_2\text{)}_3\text{S(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

15 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

20 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2\text{)}_3\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-F-OCH}_2\text{-}$, em que F é interfenileno, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

25 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-mF-OCH}_2\text{-}$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

30 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (2-metil-3-hidroxi-propil)fenila.

Em uma modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, e D é (1-hidróxi-2-fenilaetil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

5 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

10 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em uma outra modalidade A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

15 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{F}-\text{OCH}_2-$, em que F é interfenileno, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

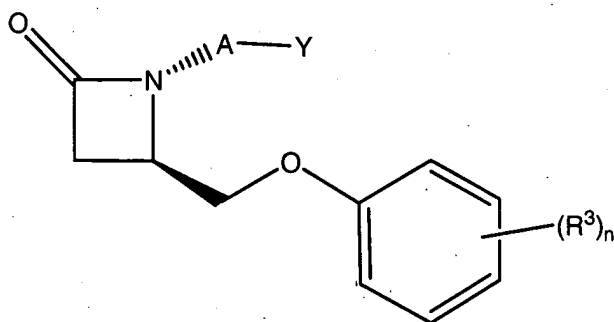
20 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{mF}-\text{OCH}_2-$, em que mF é *m*-interfenileno, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-intertienileno, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

25 Em uma outra modalidade A é $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, em que Ar é 2,5-interfurileno, e D é (1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Uma modalidade compreende

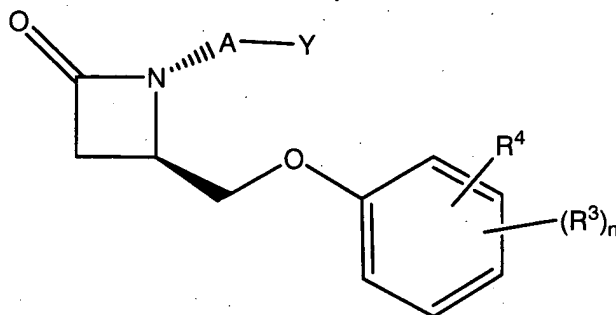


ou um sal ou um pró-fármaco ou um metabólito farmaceuticamente aceitável do mesmo;

R^3 é independentemente metila, etila, isopropila, flúor, cloro, bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ; e

5 n é 0, 1, 2 ou 3.

Uma outra modalidade compreende



ou um sal ou um pró-fármaco ou um metabólito farmaceuticamente aceitável do mesmo;

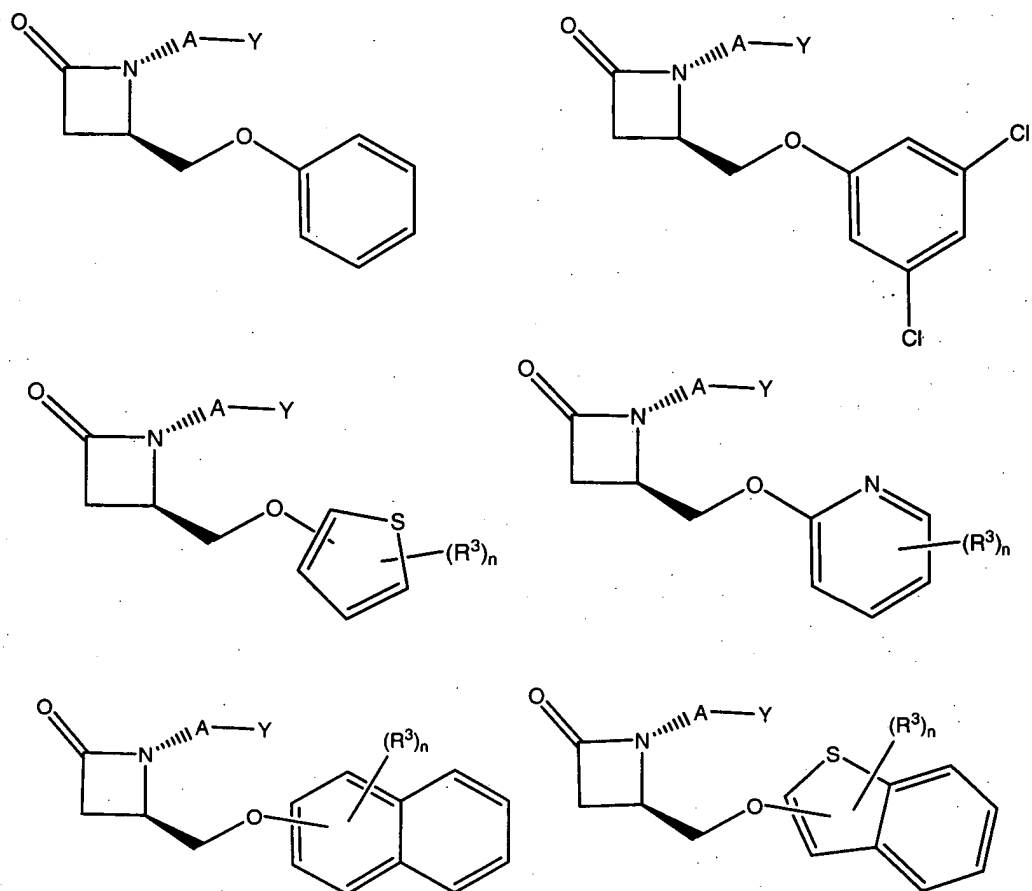
em que A e Y são conforme descritos neste relatório;

10 R^3 é independentemente metila, etila isopropila, flúor, cloro, bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ;

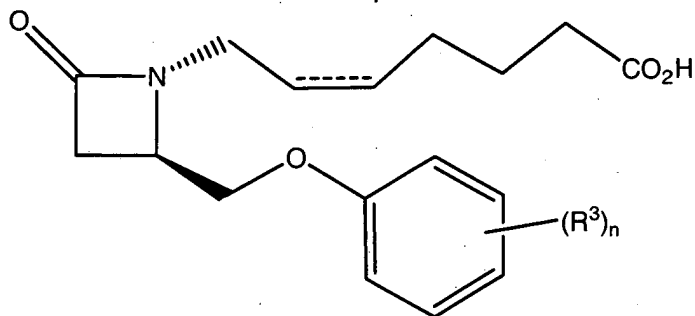
R^4 é hidroxihidrocarbila tendo de 1 a 10 átomos de carbono; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

15 Outras modalidades compreendem compostos de acordo com a estrutura abaixo, ou sais ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Nessas modalidades A é conforme descrito neste relatório; e Y, R^3 e n são conforme descritos neste relatório.



Uma outra modalidade compreende



ou um sal ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêutica-
mente aceitável do mesmo

em que uma linha tracejada indica a presença ou ausência de
5 uma ligação covalente

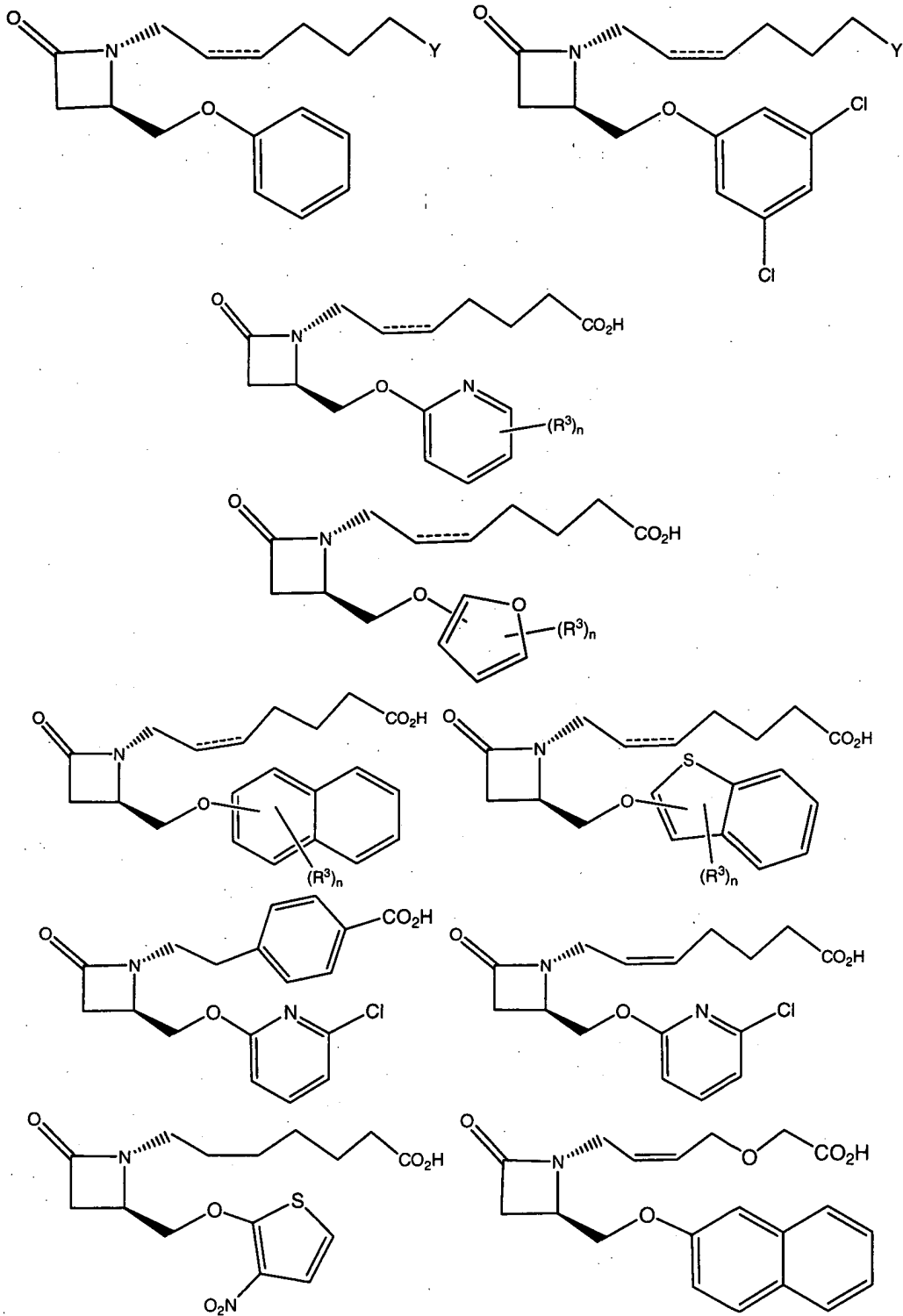
A é conforme descrito neste relatório;

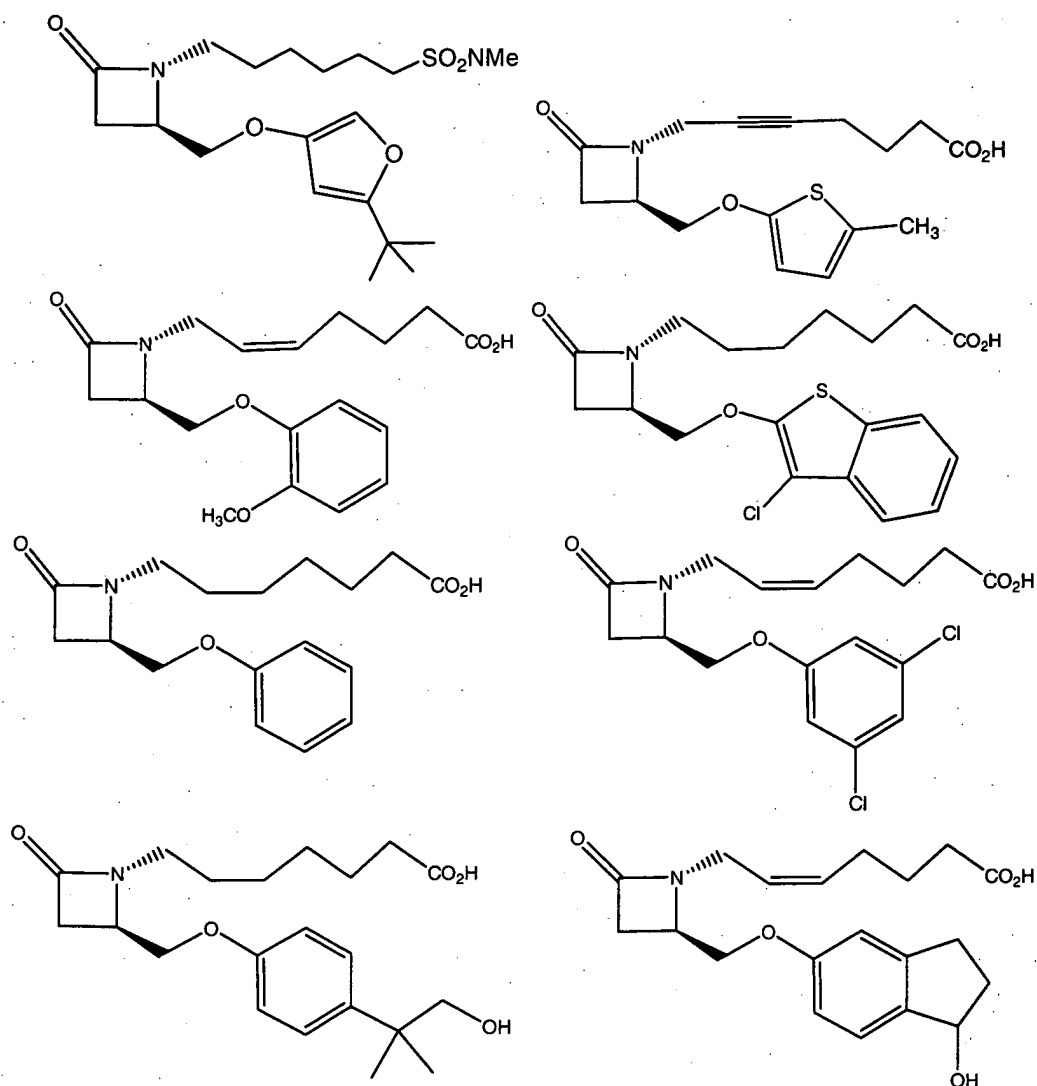
R³ é independentemente metila, etila, isopropila, flúor, cloro,
bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH₂, OH, CN, NO₂, ou CF₃; e

n é 0, 2 ou 3

10 Outras modalidades compreendem compostos de acordo com a
estrutura abaixo, ou sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos

mesmos. Nessas modalidades Y, R³ e n são conforme descritos neste relatório.





Uma outra modalidade é um composto compreendendo uma 4-(ariloximetil)azetidin-2-ona ou uma 4-(heteroariloximetil)azetidin-2-ona, substituída no nitrogênio da beta lactama por uma cadeia de prostaglandina α , em que o referido composto é ativo no receptor de prostaglandina EP2.

- 5 Ariloximetila é metila ligada a um substituinte -Oar, onde Ar é arila. Heteroariloximetila é metila ligada a um substituinte -Ohet, onde Het é heteroarila. Arilóxi ou heteroarilóxi é substituído ou não substituído, ou seja, a arila ou heteroarila pode ser substituída ou não substituída.

- 10 Uma cadeia de prostaglandina α é qualquer porção que é de cadeia α de qualquer prostaglandina, ou seja, um análogo para os carbonos numerados 1-7 na estrutura de ácido prostanóico mostrada acima.

São também contemplados os sais ou pró-fármacos ou metabólitos farmacologicamente aceitáveis dos compostos listados acima.

A determinação se um composto é ativo Em um receptor de prostaglandina EP2 está bem dentro da capacidade de uma pessoa versada na técnica. Embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, um método para fazer tal determinação é também fornecido nos
5 exemplos deste relatório.

Os compostos revelados neste relatório são úteis para a prevenção ou tratamento do glaucoma ou hipertensão ocular. Eles são úteis também para o tratamento daquelas doenças reveladas na técnica como sendo receptivas ao tratamento pelo agonista da prostaglandina EP2, tais
10 como aqueles listados anteriormente.

Um "sal farmacologicamente aceitável" é qualquer sal que retenha a atividade do presente composto e não confira quaisquer efeitos prejudiciais ou inconvenientes aos indivíduos aos quais é administrado e no contexto no qual ele é administrado comparado com o composto matriz. Um sal
15 farmacologicamente aceitável refere-se também a qualquer sal que se possa formar in vivo como resultado de um ácido, um outro sal ou um pró-fármaco que é convertida Em um ácido ou sal.

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

Um "pró-fármaco" é um composto que é convertido Em um composto terapeuticamente ativo após administração e o termo deveria ser interpretado tão amplamente neste relatório quanto geralmente entendido na
30 técnica. Embora não pretendendo de nenhum modo limitar o escopo da invenção, a conversão pode ocorrer por hidrólise de um grupo éster ou algum outro grupo biologicamente instável. Geralmente, mas não necessariamente,

um pró-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto terapêuticamente ativo. São especificamente contemplados os pró-fármacos de ésteres dos compostos revelados neste relatório. Um éster pode ser derivado de um ácido carboxílico de C1 (ou seja, o ácido carboxílico terminal de uma prostaglandina natural), ou um éster pode ser derivado de um grupo funcional de ácido carboxílico ou de uma outra parte da molécula, tal como Em um grupo fenila. Embora não pretendendo ser limitante, um éster pode ser um éster alquílico, um éster arílico ou um éster heteroarílico. O termo alquila tem o significado geralmente entendido por aqueles versados na técnica e refere-se a porções alquila lineares, ramificadas ou cíclicas. Ésteres C₁₋₆ alquílicos são particularmente úteis, onde a parte do éster tem de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, mas não é limitada a, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila, iso-butila, t-butila, isômeros de pentila, isômeros de hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e combinações dos mesmos tendo de 1-6 átomos de carbono, etc.

Um metabólito é de modo geral definido como um composto que é formado in vivo a partir do composto revelado.

Aqueles versados na técnica irão prontamente entender que para a administração ou a fabricação de medicamentos os compostos revelados neste relatório podem ser misturados com excipientes farmacêuticamente aceitáveis que são conhecidos por si próprios na técnica. Especificamente, um fármaco a ser administrada sistemicamente, pode ser confeccionada como um pó, pílula, comprimido, ou similares, ou como uma solução, emulsão, suspensão, aerossol, xarope ou elixir adequado para administração oral ou parenteral ou inalação.

Para as formas ou medicamentos de dosagem sólida, veículos não tóxicos incluem, mas não são limitados a, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, os polialquilenoglicóis, talco, celulose, glicose, sacarose, e carbonato de magnésio. As formas de dosagem sólidas podem ser não revestidas ou podem ser revestidas através de técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e proporcionar assim uma ação continuada por um pe-

riodo mais longo. Por exemplo, um material de retardamento de tempo como um monoestearato de glicerila ou distcarato de glicerila pode ser empregado. Elas podem ser também revestidas através das técnicas descritas nas Patentes U.S. Nos. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formarem comprimidos terapêuticos osmóticos para controlar a liberação. As formas de dosagem líquidas farmacêuticamente administráveis podem, por exemplo, compreender uma solução ou suspensão de um ou mais dos compostos presentemente úteis e auxiliares farmacêuticos opcionais. Em um veículo, tais como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares, para formarem assim uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode conter também pequenas quantidades de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes umectantes ou emulsionantes, agentes tamponadores de pH e similares. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos efetivos de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão evidentes, para aqueles versados na técnica; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 16^a Edição, 1980. A composição da formulação a ser administrada, em qualquer evento, contém uma quantidade de um ou mais compostos presentemente úteis. Em uma quantidade efetiva para proporcionar o efeito terapêutico desejado.

A administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Os injetáveis podem ser preparados em formas convenientes, como soluções ou 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 similares. Em adição, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a serem administradas podem conter também pequenas quantidades de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes umectantes e emulsionantes, agentes tamponadores de pH e similares.

A quantidade do composto ou compostos presentemente úteis administrada é, naturalmente, dependente do efeito ou efeitos terapêuticos desejados, do mamífero específico sendo tratado, da severidade e natureza da condição do mamífero, da maneira de administração, da potência e farmacodinâmica da do composto ou compostos empregados, e do julgamento do médico que prescreve. A dosagem terapêuticamente efetiva do composto ou compostos presentemente úteis situa-se preferencialmente na faixa de cerca de 0,5 ou de cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/dia.

Um líquido que seja oftalmicamente aceitável é formulado de tal modo que possa ser administrado topicamente ao olho. O conforto deveria ser maximizado tanto quanto possível, embora algumas vezes considerações de formulação (por exemplo, estabilidade do fármaco) podem necessitar menos do que o conforto ótimo. No caso do conforto não poder ser maximizado, o líquido deveria ser formulado de tal modo que o líquido seja tolerável para o paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deveria ser embalado para uso único, ou conter um conservante para prevenir contaminação por usos múltiplos.

Para aplicação oftálmica, as soluções ou medicamentos são frequentemente preparados usando uma solução salina fisiológica como um veículo principal. As soluções oftálmicas deveriam ser preferencialmente mantidas em um pH confortável com um sistema tampão apropriado. As formulações podem conter também conservantes, estabilizantes e tensoativos farmacêuticamente aceitáveis convencionais.

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

Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme ne-

cessário ou conveniente. Eles incluem, mas não são limitados a, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

Vários tampões e meios de ajuste de pH podem ser usados na medida em que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Dessa maneira, 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, um antioxidante oftalmicamente aceitável para uso na presente invenção inclui, mas não é limitado a, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Outros componentes de excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são os agentes de quelação. Um agente de quelação útil é o edetato dissódico, embora outros agentes de quelação possam ser também usados em lugar dele ou em conjunto com ele.

Os ingredientes são usualmente usados nas seguintes quantidades:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% p/v)</u>
20	ingrediente ativo	cerca de 0.001-5
	conservante	0-0.10
	veículo	0-40
	ajustador de tonicidade	1-10
	tampão	0.01-10
25	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, são empregados cremes, ungüentos, géis, soluções ou suspensões, etc., contendo o composto revelado neste relatório. As formulações tópicas podem ser geralmente compostas por um veículo, co-solvente, emulsionante, promotor de penetração, sistema conservante e

emoliente farmacêuticos.

A dose efetiva dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico e da condição a ser tratada; da seleção da dose apropriada estão bem dentro do conhecimento do profissional versado na técnica.

Os compostos revelados neste relatório são também úteis em combinação com outros fármacos úteis para o tratamento do glaucoma e outras condições.

Para o tratamento do glaucoma, é contemplado o tratamento de combinação com as seguintes classes de fármacos:

Bloqueadores β (ou antagonistas β -adrenérgicos) incluindo carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemiidrato de timolol, maleato de timolol, antagonistas β 1-seletivos tal como betaxolol, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos; e

Agonistas Adrenérgicos incluindo agonistas adrenérgicos não seletivos tais como borato de epinefrina, cloridrato de epinefrina e dipivefrina, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos; e

agonistas adrenérgicos α 2-seletivos tais como epraclonidina, brimonidina, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos;

Inibidores da Anidrase Carbônica incluindo acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos;

Agonistas Colinérgicos incluindo agonistas colinérgicos de atuação direta tais como carbacol, cloridrato de pilocarbina, nitrato de pilocarbina, pilocarbina, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos;

Inibidores da colinesterase tais como demecário, ecotiofato, fisostigmina, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos;

Antagonistas do Glutamato tais como memantina, amantadina,

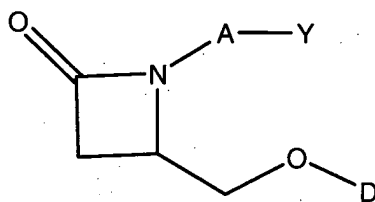
rimantadina, nitroglicerina, dextrofan, detrometorfano, CGS-19755, diidropiridinas, verpamil, benzotiazepinas, bepridil, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 e fármacos relacionados, fluspirileno, eliprotil, ifenprodil, CP-101.606, tibalosina, 2309BT, e 840S, flunarizina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, barnidipina, varapamil, lidoflazina, lactato de prenilamina, amilorida, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos;

Prostamidas tais como bimatoprost, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e

10 Prostaglandinas incluindo travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-diidro-cloprostenol, latanoprost e similares.

Os compostos revelados neste relatório são agonistas seletivos da prostaglandina EP2, e são assim úteis para o tratamento do glaucoma, hipertensão ocular, e outras doenças ou condições reveladas neste relatório.

15 Uma modalidade é um método compreendendo a administração de uma quantidade efetiva de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o referido composto

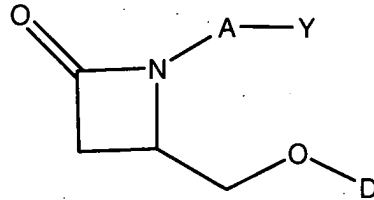


20 ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacologicamente aceitável do mesmo;

em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou um éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila; A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-$ $(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O; e

D é arila ou heteroarila.

Uma outra modalidade é um método compreendendo a administração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular compreendendo

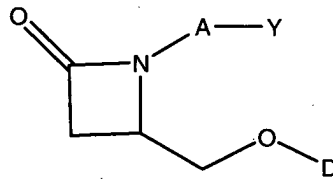


5 ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima e D é clorofenila.

Uma outra modalidade é um método compreendendo a administração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o referido composto

10

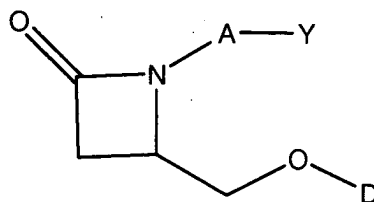


ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima e D é 3,5-diclorofenila.

15

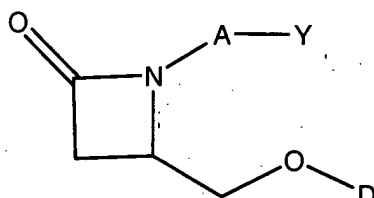
Uma outra modalidade é um método compreendendo a administração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o referido composto



20 ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima e D é fenila não substituída.

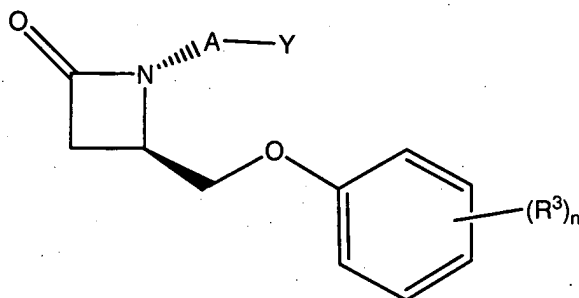
Uma outra modalidade é um método compreendendo a administração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o referido composto



5 ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêuticamente aceitável do mesmo;

em que A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ e Y e D são conforme definidos acima.

10 Uma outra modalidade é um método compreendendo a administração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o referido composto



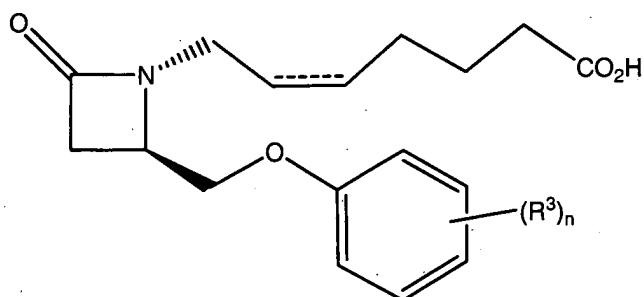
ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêuticamente aceitável do mesmo;

15 em que A e Y são conforme definidos acima;

R^3 é independentemente metila, etila, isopropila, flúor, cloro, bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

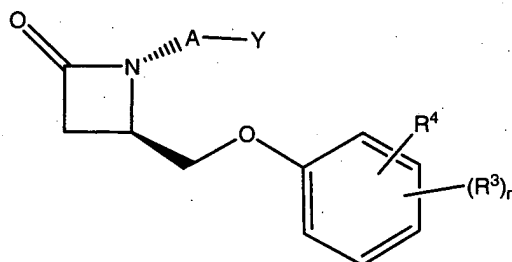
20 Uma outra modalidade é um método compreendendo a administração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o referido composto



ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêutica-
mente aceitável do mesmo;

em que uma linha tracejada indica a presença ou ausência de
uma ligação covalente e R^3 e n são conforme definidos acima.

- 5 Uma outra modalidade é um método compreendendo a adminis-
tração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamen-
to ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o refe-
rido composto



- 10 ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêutica-
mente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima;

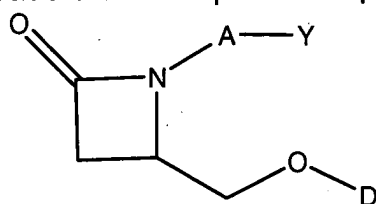
R^3 é independentemente metila, etila isopropila, flúor, cloro,
bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ;

R^4 é hidroxidrocarbila tendo de 1 a 10 átomos de carbono; e

- 15 n é 0, 1, 2 ou 3.

- 20 Uma outra modalidade é um método compreendendo a adminis-
tração de uma quantidade de um composto a um mamífero para o tratamen-
to ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o refe-
rido composto uma 4-(ariloximetil)azetidín-2-ona ou uma 4-(heteroariloxime-
til)azetidín-2-ona, substituída no nitrogênio da beta lactama por uma cadeia
de prostaglandina α , em que o referido composto é ativo Em um receptor de
prostaglandina EP_2 .

Uma modalidade é um composto compreendendo

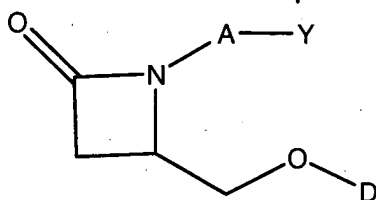


ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmaceuticamente aceitável do mesmo;

- 5 em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éster da mesma compreendendo até 12 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 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é de 1 a 4, e em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O; e D é arila ou heteroarila.

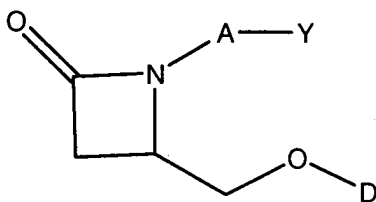
Uma outra modalidade é um composto compreendendo



- 15 ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima e D é fenila.

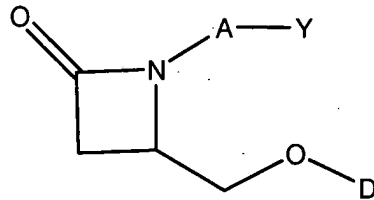
Uma outra modalidade é um composto compreendendo



ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmaceuticamente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima e D é clorofenila.

Uma outra modalidade é um composto compreendendo

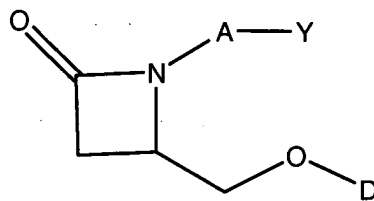


ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêutica-mente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima e D é 3,5-diclorofenila.

5

Uma outra modalidade é um composto compreendendo

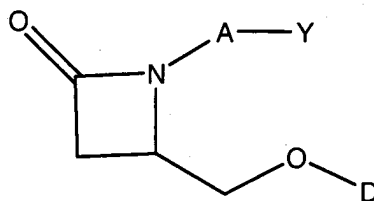


ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêutica-mente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima e D é fenila não substituída.

10

Uma outra modalidade é um composto compreendendo

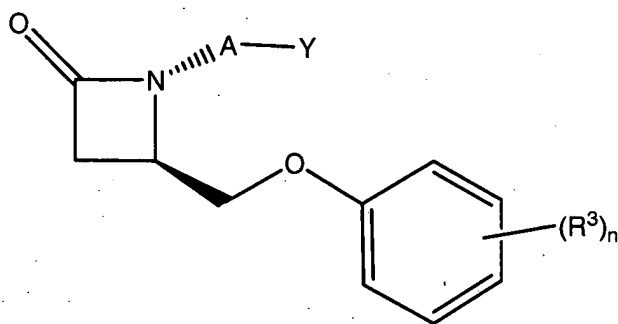


ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacêutica-mente aceitável do mesmo;

em que A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ e Y e D são conforme definidos acima.

15

Uma outra modalidade é um composto compreendendo

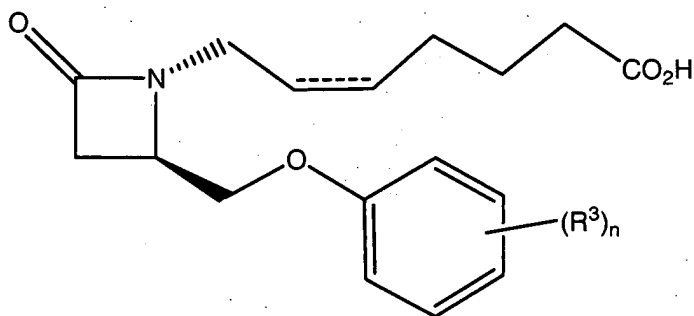


em que A e Y são conforme definidos acima;

R^3 é independentemente metila, etila, isopropila, flúor, cloro, bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ; e n é 0, 1, 2 ou 3.

5

Uma outra modalidade é um composto compreendendo

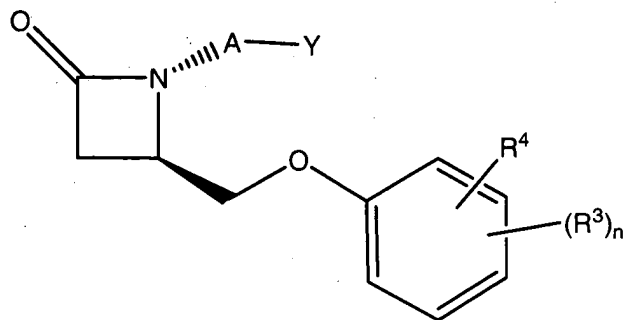


ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacologicamente aceitável do mesmo;

em que uma linha tracejada indica a presença ou ausência de uma ligação covalente e R^3 e n são conforme definidos acima.

10

Uma outra modalidade é um composto compreendendo



ou um sal, ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacologicamente aceitável do mesmo;

em que A e Y são conforme definidos acima;

R^3 é independentemente metila, etila isopropila, flúor, cloro, bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ;

R^4 é hidroxiidrocarbila tendo de 1 a 10 átomos de carbono; e

n é 0, 1, 2 ou 3.

5 Uma outra modalidade é um composto compreendendo uma 4-(ariloximetil)azetidín-2-ona ou uma 4-(heteroariloximetil)azetidín-2-ona, substituída no nitrogênio da beta lactama com uma cadeia de prostaglandina α , em que o referido composto é ativo Em um receptor de prostaglandina EP_2 .

10 Uma outra modalidade compreende a administração de uma quantidade efetiva de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção do glaucoma ou hipertensão ocular, compreendendo o referido composto qualquer composto ou classe de compostos revelados neste relatório.

15 Uma outra modalidade compreende a administração de uma quantidade efetiva de um composto a um mamífero para o tratamento ou prevenção da doença inflamatória intestinal, compreendendo o referido composto qualquer composto ou classe de compostos revelados neste relatório.

20 Uma outra modalidade compreende um líquido compreendendo um composto, em que o referido líquido é oftalmicamente aceitável, compreendendo o referido composto qualquer composto ou classe de compostos revelados neste relatório.

25 Uma outra modalidade compreende o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento do glaucoma ou hipertensão ocular Em um mamífero, compreendendo o referido composto qualquer composto ou classe de compostos revelados neste relatório.

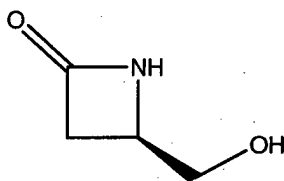
30 Uma outra modalidade compreende o uso de um composto na fabricação de um medicamento para o tratamento da doença inflamatória intestinal Em um mamífero, compreendendo o referido composto qualquer composto ou classe de compostos revelados neste relatório.

Procedimentos Sintéticos

Embora haja muitos métodos de preparação dos compostos re-

velados neste relatório, em um método o composto mostrado abaixo pode ser preparado através dos procedimentos descritos em Chemistry Letters, (2), 293-6; 1987 ou na Patente U.S. Nº 4.174.316, onde o aminoácido R, α , ou natural é substituído pelo aminoácido β ou S usado nas referências.

5 Alternativamente, o ácido (4R)-N-(*terc*-butildimetilsilil)azetidina-2-ona-4-carboxílico (fornecido comercialmente pela Acros Chemical Company) poderia ser convertido em duas etapas (redução [por exemplo, LiBH₄, MeOH] e desproteção [por exemplo, HCl 1 N, MeOH]) ao composto mostrado abaixo.



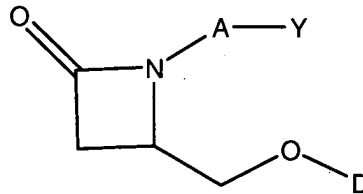
10 A cadeia α pode ser adicionada adaptando-se os procedimentos conhecidos na técnica, tais como aqueles descritos na Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 20030207925, Publicação de Pedido de Patente U.S. Nº 20030120079, e Patente U.S. Nº 6.747.054.

15 A cadeia ω pode ser construída através de procedimentos conhecidos na técnica, tais como aqueles descritos no Pedido de Patente U.S. Nº de Série 60/644.069 depositado em 24 de janeiro de 2005.

20 A descrição anterior detalha métodos e composições específicos que podem ser empregados na prática da presente invenção, e representa o melhor modo contemplado. Entretanto, é evidente para alguém versado na técnica que outros compostos com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados de uma maneira análoga, e que os compostos revelados podem ser também obtidos a partir de diferentes compostos de partida via diferentes reações químicas. Similarmente, diferentes composições farmacêuticas podem ser preparadas e usadas via substancialmente o mesmo resultado. Assim, por mais detalhado que o anterior possa parecer
25 no texto, ele não deve ser interpretado como limitante do escopo global do mesmo; mais exatamente, o âmbito da presente invenção deve ser governado apenas pela construção legal das reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que apresenta a fórmula



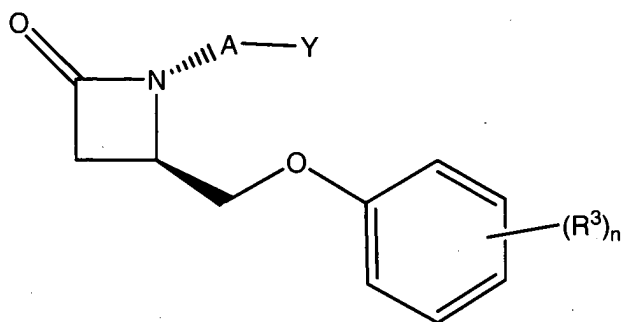
ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um pró-fármaco ou um metabólito do mesmo;

em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou um éster do mesmo compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 12 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

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

D é arila ou heteroarila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que D é fenila.
3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que D é clorofenila.
4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que D é 3,5-diclorofenila.
5. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que D é fenila não-substituída.
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que A é $-(CH_2)_6-$, cis $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.
7. Composto de acordo com a reivindicação 2, que apresenta a fórmula

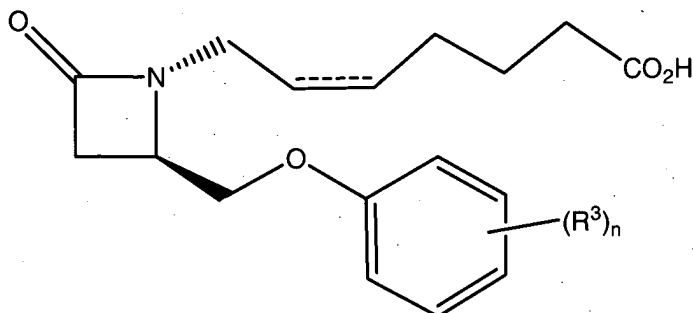


ou um sal farmacologicamente aceitável, ou um pró-fármaco ou um metabólito do mesmo;

em que R^3 é independentemente metila, etila, isopropila, flúor, cloro, bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ; e

5 n é 0, 1, 2 ou 3.

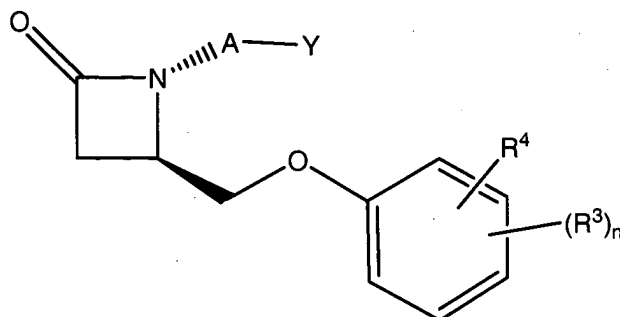
8. Composto de acordo com a reivindicação 7, que apresenta a fórmula



ou um sal farmacologicamente aceitável, ou um pró-fármaco ou um metabólito do mesmo;

10 na qual uma linha tracejada indica a presença ou ausência de uma ligação covalente.

9. Composto de acordo com a reivindicação 2, que apresenta a fórmula



ou um sal farmacologicamente aceitável, ou um pró-fármaco ou um metabólito-

to do mesmo;

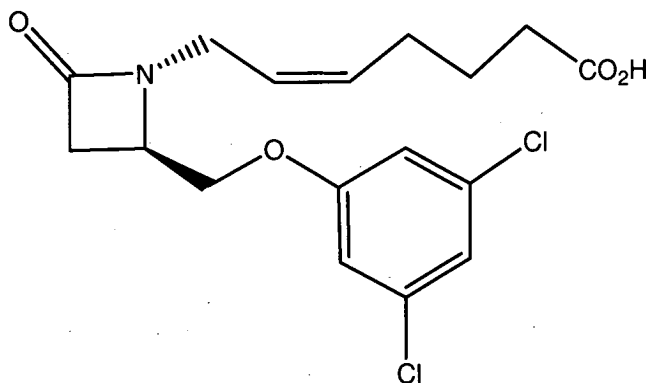
na qual R^3 é independentemente metila, etila isopropila, flúor, cloro, bromo, metóxi, etóxi, isopropóxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , ou CF_3 ;

R^4 é hidroxiidrocabila tendo de 1 a 10 átomos de carbono; e

5

n é 0, 1, 2 ou 3.

10. Composto de acordo com a reivindicação 9, que apresenta a fórmula

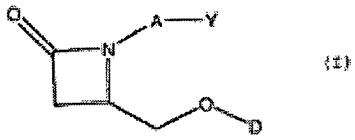


ou um sal farmacologicamente aceitável ou pró-fármaco do mesmo.

10 11. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, para produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de glaucoma ou hipertensão ocular.

12. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, para produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doença inflamatória do fígado.

15 13. Líquido que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em que o referido líquido é oftalmologicamente aceitável.

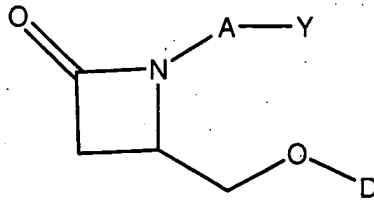


RESUMO

Patente de Invenção: "**BETA-LACTAMAS SUBSTITUÍDAS E USO EM MEDICINA DO MESMO**".

A presente invenção refere-se ao uso dos compostos de fórmula

5 (I)



em que Y e D são descritos neste relatório ou um sal ou um pró-fármaco ou um metabólito farmacologicamente aceitável dos mesmos para o tratamento da doença inflamatória intestinal e do glaucoma.