



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

(21) **PI 0714709-0 A2**

(22) Data de Depósito: 06/07/2007  
(43) Data da Publicação: 26/02/2013  
(RPI 2199)



(51) *Int.Cl.:*  
C07C 323/55  
C07C 229/32  
C07C 233/47  
C07D 333/38  
A61K 31/192  
A61K 31/196  
A61K 31/381  
A61P 27/02

(54) **Título:** COMPOSTOS TERAPÊUTICOS, BEM COMO USO DOS MESMOS

(30) **Prioridade Unionista:** 10/07/2006 US 60/806,813

(73) **Titular(es):** Allergan, Inc

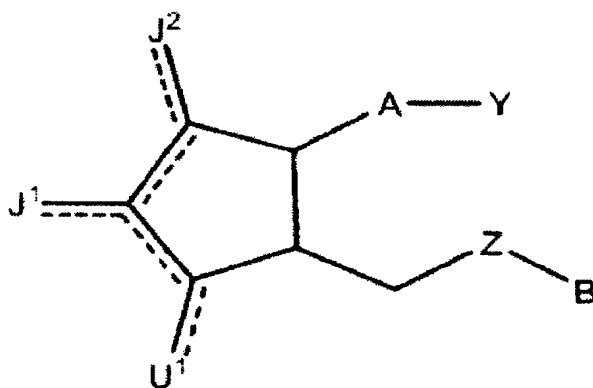
(72) **Inventor(es):** David W. Old, Vinh X. Ngo

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007072917 de 06/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/008701 de 17/01/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTOS TERAPÊUTICOS, BEM COMO USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula; métodos terapêuticos, composições, e medicamentos relacionados a estes são também descritos.



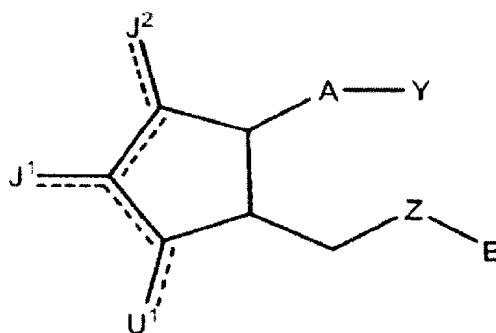
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS TERAPÊUTICOS, BEM COMO USO DOS MESMOS**".

Pedido Relacionado

Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido Provisório US 60/806.813, depositado em 10 de julho de 2006, que é aqui incorporado a título de referência, na íntegra.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

São aqui descritos compostos da fórmula



em que a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;  
Y é um grupo funcional ácido orgânico, ou uma amida ou éster deste, que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter deste que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

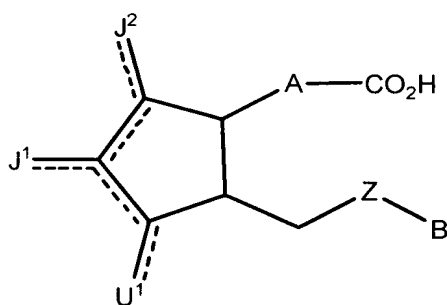
A é  $-(CH_2)_6-$ ,  $cis-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído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

$U^1$  é independentemente hidrogênio; OH; O; S; F; Cl; Br; I; CN; ou O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

$J^1$  e  $J^2$  são independentemente hidrogênio; F; Cl; Br; I; O; OH; CN; 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; ou  $CF_3$ ;

Z é S, SO,  $SO_2$ , NR, NCOR, ou  $NSO_2R$ , em que R é H ou  $C_{1-6}$  hidrocarbila, e B é arila ou heteroarila.

Também está descrito aqui um ácido carboxílico ou um bioisómero deste, em que o dito ácido carboxílico tem a estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;

em que a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

A é  $-(CH_2)_6-$ ,  $cis-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2

átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-$

5  $(CH_2)_o-$ , em que 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;

$U^1$  é independentemente hidrogênio; OH; O; S; F; Cl; Br; I; CN; ou O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

$J^1$  e  $J^2$  são independentemente hidrogênio; F; Cl; Br; I; O; OH; CN; O-alquila

10 tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

átomos de carbono; ou  $CF_3$ ;

Z é S, SO,  $SO_2$ , NR, NCOR, ou  $NSO_2R$ , em que R é H ou  $C_{1-6}$  hidrocarbila, e

B é arila ou heteroarila.

Qualquer estrutura descrita aqui, se sozinha ou apresentada  
15 com outras estruturas, é contemplada como uma modalidade individual.

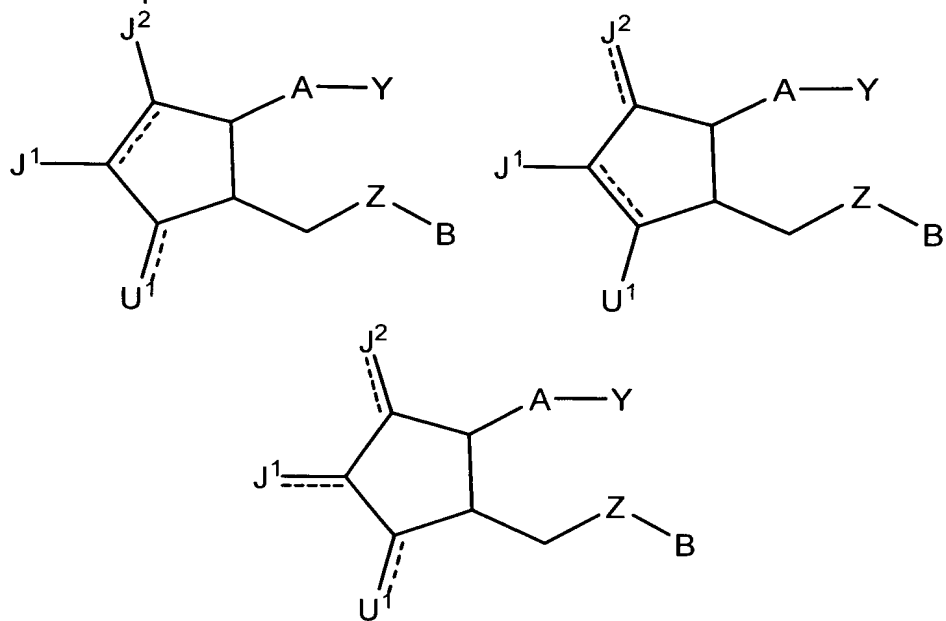
Além disso, para cada estrutura individual apresentada aqui, uma modalidade é contemplada, a qual compreende o composto da estrutura, e/ou um ou mais pró-fármacos dos compostos da estrutura, e/ou um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da estrutura.

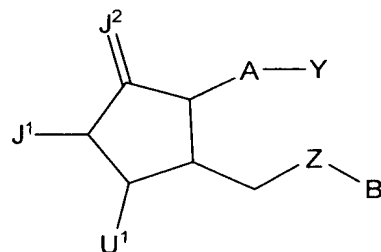
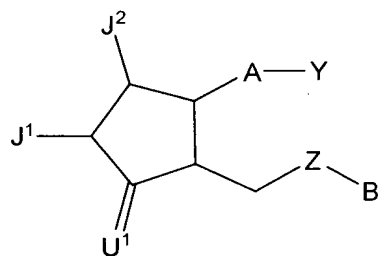
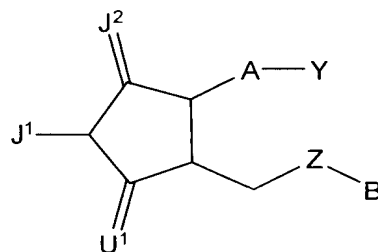
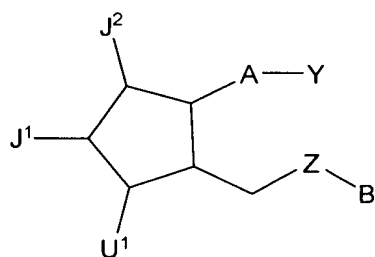
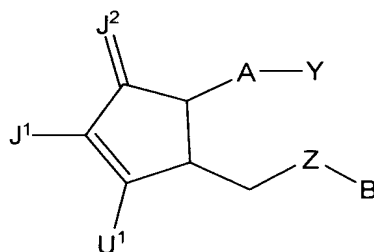
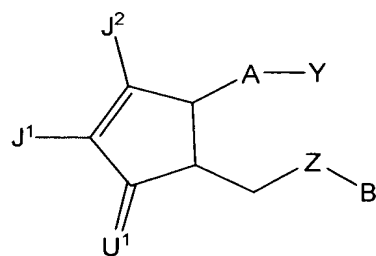
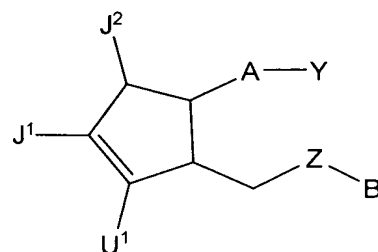
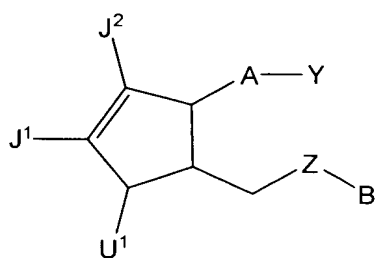
20 Uma modalidade também contemplada compreende o composto da estrutura, e um/ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da estrutura.

Uma modalidade também contemplada compreende o composto da estrutura, e/ou um ou mais pró-fármacos dos compostos da estrutura.

25 Já que uma linha tracejada compreende presença ou ausência de uma ligação, os compostos tais como aqueles de acordo com as estrutu-

ras abaixo são possíveis.





"Bioisósteros são substituintes ou grupos que têm similaridades químicas ou físicas, e que produzem propriedades biológicas 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 se pretenda ser limitativo, grupos funcionais de ácidos orgânicos são bioisósteros de ácidos carboxílicos. Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo ácido funcional sobre uma molécula orgânica. Embora não se pretenda ser limitativo, grupos funcionais orgânicos podem

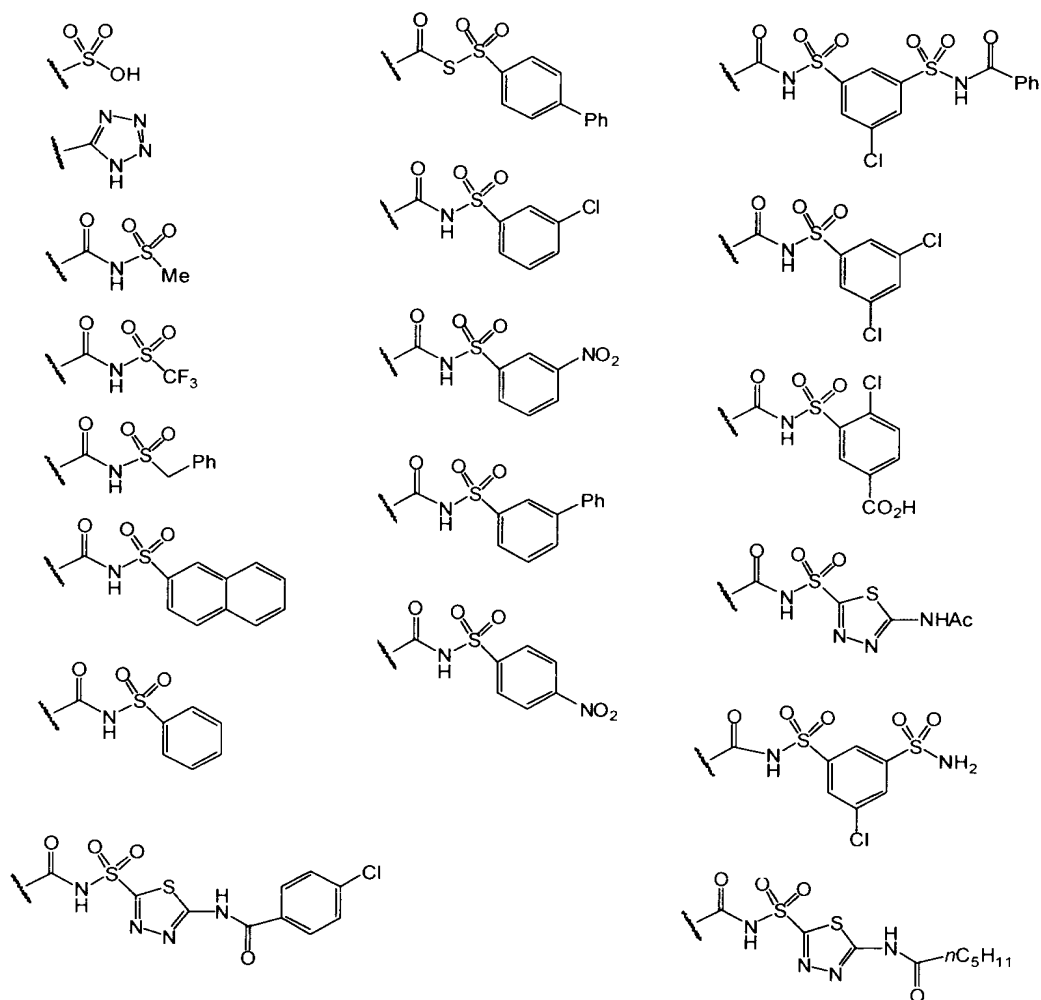
compreender um óxido de carbono, enxofre, ou fósforo. Assim, embora não haja intenção de se limitar o escopo da invenção de modo nenhum, em certos compostos Y é um grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfônico ou ácido fosfônico.

5                   Adicionalmente, uma amida ou éster de um dos ácidos orgânicos mencionados acima, compreendendo até 14 átomos de carbono, é também contemplado. Em um éster, uma fração hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido, tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CO}_2\text{Et}$ , etc.

10                   Em uma amida, um grupo amina substitui o OH do ácido. Exemplos de amida incluem  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ , e  $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ , em que  $\text{R}^2$  é independentemente H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, fenila ou bifenila. Frações tais como  $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$  são também amidas do ácido carboxílico apesar do fato de que possam também ser consideradas como amidas do ácido sulfônico  $\text{R}^2\text{SO}_3$ . As seguintes amidas são também especificamente contempladas,  $\text{CONSO}_2$ -bifenila,  $\text{CONSO}_2$ -fenila,  $\text{CONSO}_2$ -heteroarila, e  $\text{CONSO}_2$ -naftila. A bifenila, fenila, heteroarila, ou naftila pode ser substituída ou não-substituída.

20                   Han *et. al.* (*Biorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 3487-3490) demonstraram recentemente que os grupos mostrados abaixo são bioisósteros adequados para um ácido carboxílico. A atividade dos compostos com estes grupos na inibição da HCV NS3 protease era comparável ou superior a compostos similares quando o grupo é substituído por  $\text{CO}_2\text{H}$ . Assim, Y podia ser qualquer grupo listado abaixo.

25                   Bioisósteros de ácido carboxílico de acordo com Han et al.



Embora não se pretenda, de modo nenhum, limitar o escopo da invenção, Y pode ser também hidroximetila ou um éter desta, que compreende até 14 átomos de carbono. Um éter é um grupo funcional em que um hidrogênio de uma hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é

5  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , etc. Esses grupos são também bioisósteros de um ácido carboxílico.

"Até 14 átomos de carbono" significa que a fração Y inteira, inclusive o carbono da carbonila de um éster ou amida de um ácido carboxílico, e ambos os átomos de carbono no  $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}$  de um éter tem 0, 1, 2, 3, 4,

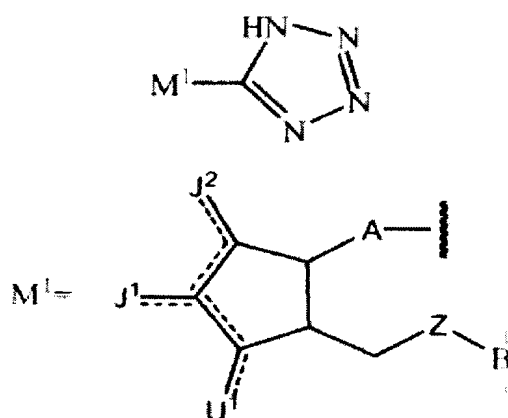
10 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14 átomos de carbono.

Finalmente, embora não se pretenda limitar, de modo nenhum, o escopo da invenção, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila.

Embora não se pretenda ser limitativo, exemplos de compostos

- tendo o Y identificado são mostrados abaixo. Nesses exemplos R é H ou hidrocarbila, submetido às limitações definidas aqui. Cada estrutura abaixo representa uma modalidade específica, que é individualmente contemplada, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-fármacos dos compos-
- 5 tos, que são representados pelas estruturas. Contudo, outros exemplos são possíveis, os quais podem não se enquadrar no escopo das estruturas mostradas abaixo.

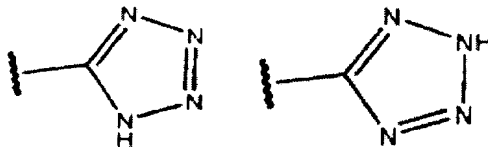
Y é tetrazolila.



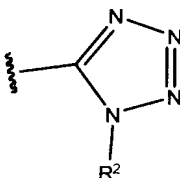
Ácidos Orgânicos	Ésteres	Amidas
M <sup>1</sup> -CO <sub>2</sub> H Ácido Carboxílico	M <sup>1</sup> -CO <sub>2</sub> R Éster do Ácido Carboxílico	M <sup>1</sup> -CO <sub>2</sub> NR <sub>2</sub> Amida do Ácido Carboxílico
M <sup>1</sup> -P(O)(OH) <sub>2</sub> Ácido Fosfônico	M <sup>1</sup> -P(O)(OH)R Éster do Ácido Fosfônico	M <sup>1</sup> -P(O)(OH)NR <sub>2</sub> Amida do Ácido Fosfônico
M <sup>1</sup> -SO <sub>3</sub> H Ácido Sulfônico	M <sup>1</sup> -SO <sub>3</sub> R Éster do Ácido Sulfônico	M <sup>1</sup> -SO <sub>3</sub> NR <sub>2</sub> Amida do Ácido Sulfônico
M <sup>1</sup> -CH <sub>2</sub> OH Y é hidroximetila	M <sup>1</sup> -CH <sub>2</sub> OR Éter	

- Um grupo funcional tetrazolila é um outro bioisótero de um ácido carboxílico. Um grupo funcional tetrazolila não-substituído tem duas formas tautoméricas, que podem ser rapidamente interconvertidas em meios aquosos ou biológicos, e são assim equivalentes uma à outra. Esses tautômeros podem ser mostrados abaixo.
- 10



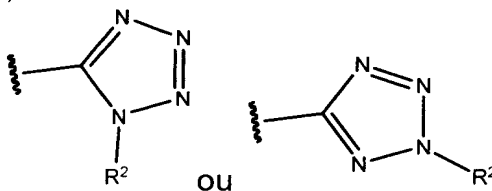


Adicionalmente, se  $R^2$  for  $C_1$ - $C_6$  alquila, fenila, ou bifenila, outras formas isoméricas do grupo funcional tetrazolila, tal como aquele mostrado abaixo são possíveis, tetrazolila não-substituída e substituída com hidrocarila tendo até  $C_{12}$ , são consideradas como estando dentro do escopo do termo "tetrazolila".



Em uma modalidade, Y é um grupo funcional ácido orgânico, ou uma amida ou um éster deste, compreendendo até 14 átomos de carbono, ou Y é hidroximetila ou um éter deste compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila.

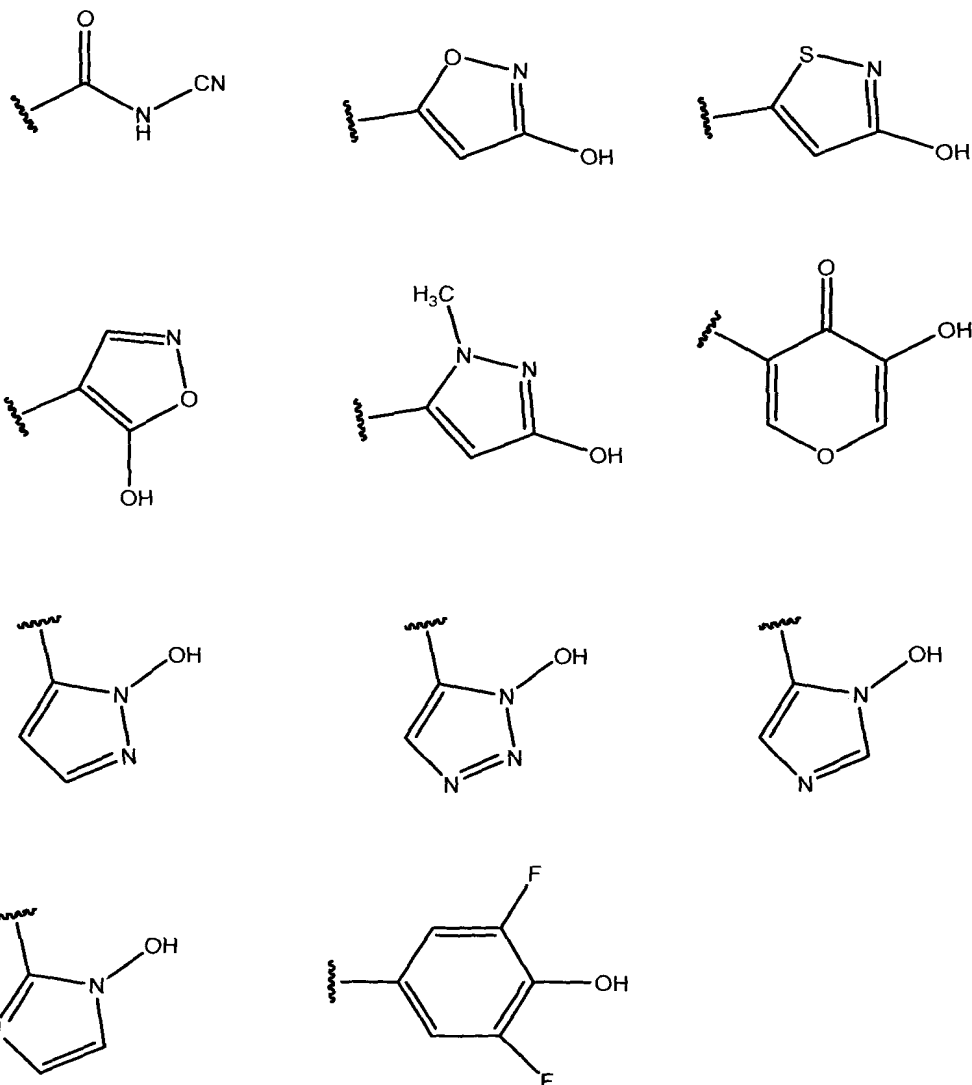
Em uma outra modalidade, Y é  $CO_2R^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $CON(OR^2)R^2$ ,  $CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $CONH(CH_2CH_2OH)$ ,  $CH_2OH$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $CONHSO_2R^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_2NHR^2$ ,



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

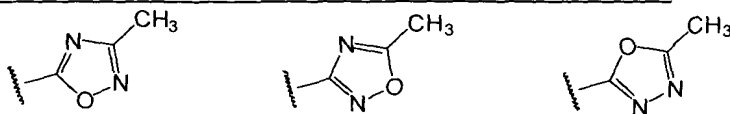
De acordo com Silverman (página 30), as frações mostradas abaixo são também bioisósteros de um ácido carboxílico.

Bioisósteros de ácido carboxílico de acordo com Silverman



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

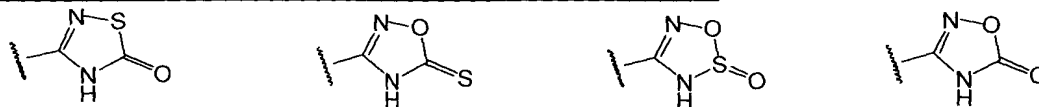
Bioisósteros de ácido carboxílico de acordo com Orlek et al.



Kohara et al. (*J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5228-5235) descreveram heterociclos ácidos como bioisósteros adequados para um tetrazol. Essas

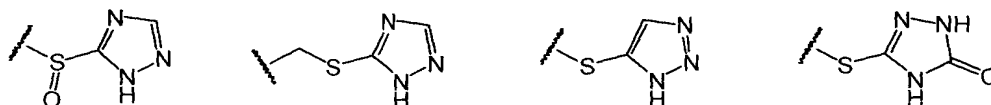
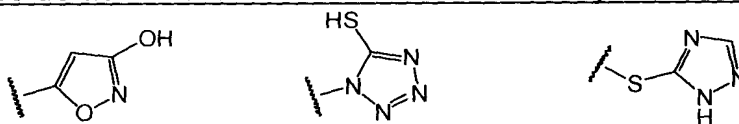
substituições de ácido carboxílico foram mostradas como sendo potentes agonistas de receptor de angiotensina II, tendo estabilidade metabólica aperfeiçoada.

Bioisósteros de tetrazol de acordo com Kohara et al.



- 5                      Drysdale et al. (*J. Med. Chem.* **1992**, 35, 2573-2581) descreveram miméticos de ácido carboxílico de antagonista de receptor de CCK-B não-peptídeo

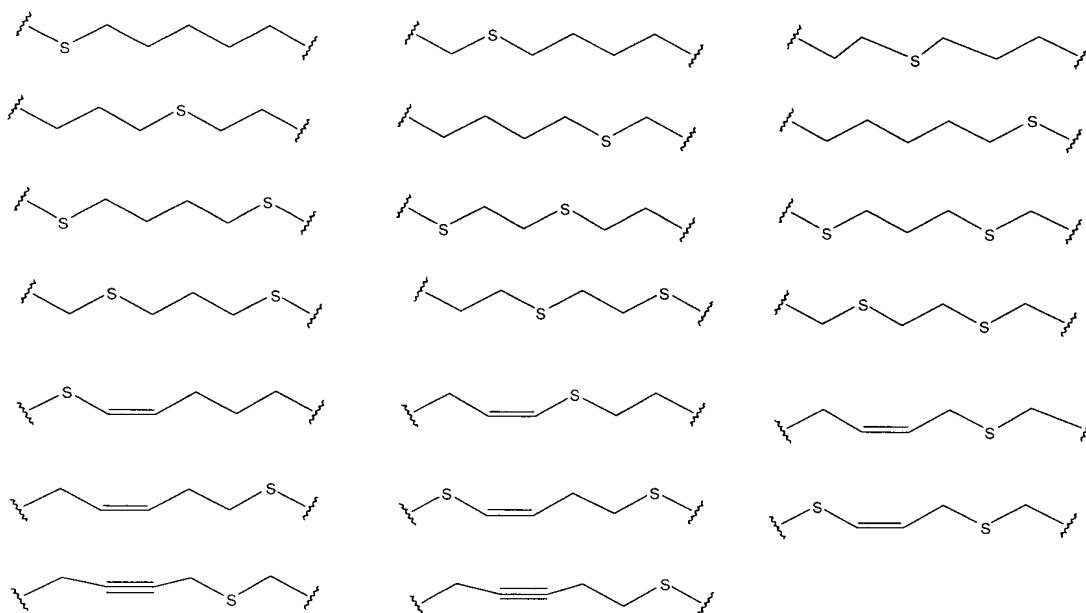
Bioisósteros de ácido carboxílico de acordo com Drysdale et al.



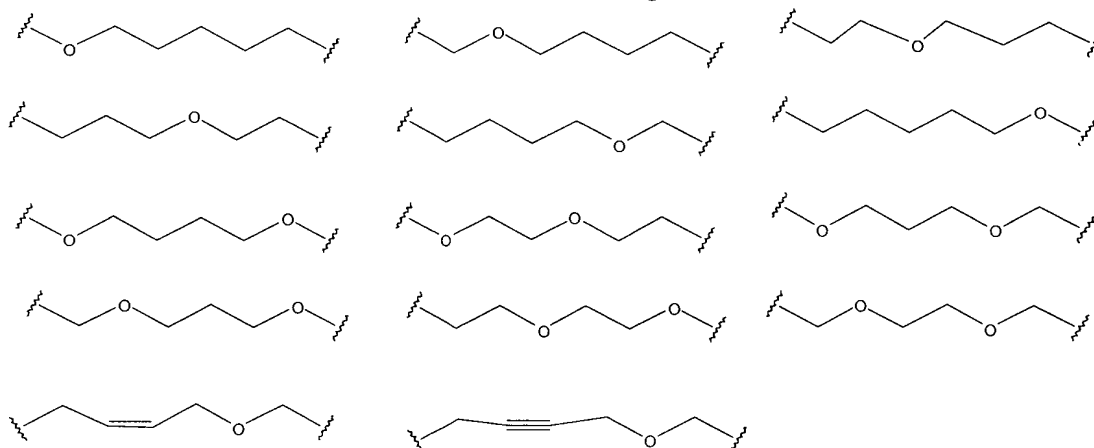
- 10                      A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$  em que Ar é intearileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e em que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

Embora sem pretensão de limitar, A pode ser  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ .

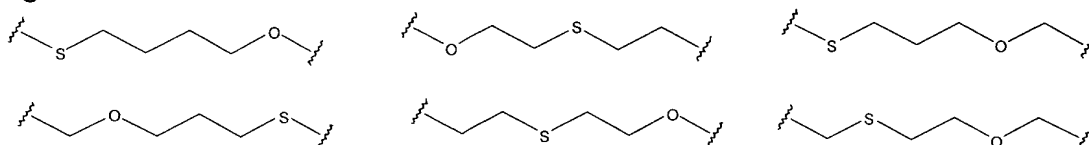
- 15                      Alternativamente, A pode ser um grupo que é relacionado a uma destas três frações em que qualquer carbono é substituído com S ou O. Por exemplo, A pode ser uma fração onde S substitui um ou dois átomos de carbono, tal como um dos seguintes ou similares.



Alternativamente, A pode ser uma fração onde O substitui um ou dois átomos de carbono, tal como um dos seguintes ou similares.



Alternativamente, A pode ter um O substituindo um átomo de carbono e um S substituindo um outro átomo de carbono, tal como um dos seguintes ou similares.



Alternativamente, embora não se pretenda limitar de modo nenhum o escopo da invenção, em certas modalidades A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , em que Ar é interarileno ou heteroarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído com S ou O. Em outras palavras, em-

bora não se pretenda, de modo nenhum, limitar o escopo da invenção, em uma modalidade, A compreende 1, 2, 3, ou 4 frações  $\text{CH}_2$  e Ar, por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{-Ar-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ar-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Ar-CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ , e similares;

5 em uma outra modalidade A compreende: O; 0, 1, 2, ou 3 frações  $\text{CH}_2$ ; e Ar, por exemplo,  $-\text{O-Ar-}$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{O-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-Ar-}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-Ar-}(\text{CH}_2)_2$ , e similares; ou

em uma outra modalidade A compreende S; 0, 1, 2, ou 3 frações  $\text{CH}_2$ ; e Ar, por exemplo,  $-\text{S-Ar-}$ ,  $\text{Ar-CH}_2\text{-S-}$ ,  $-\text{S-Ar-}(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $-\text{S-CH}_2\text{-Ar-}$ ,  $-\text{S-CH}_2\text{-Ar-}(\text{CH}_2)_2$ ,  
10  $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-Ar}$ , e similares.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 2, 3, ou 4, em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 3 em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

15 Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 2 em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 4 em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

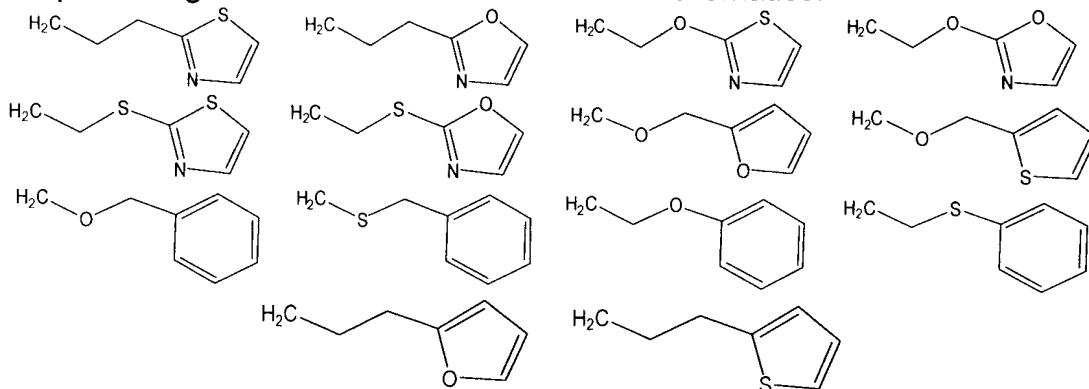
Interarileno ou heterointerarileno refere-se a um anel arila ou  
20 sistema de anel ou um anel heteroarila ou sistema de anel que conecta duas partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel em duas posições distintas no anel. Interarileno ou heterointerarileno pode ser substituído ou não-substituído. Interarileno ou não heterointerarileno não-substituído não tem substituintes diferentes das duas partes da molécula que  
25 ele conecta. Interarileno ou heterointerarileno substituído tem substituintes além daquelas duas partes da molécula que ele conecta.

Em uma modalidade, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno, e intertiazolileno substituídos ou não-substituídos. Em uma outra modalidade, Ar é interfenileno (Ph). Em uma ou-  
30 tra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ . Embora não se pretenda, de modo nenhum, limitar o escopo da invenção, os substituintes podem ter 4 ou menos átomos pesados, em que os átomos pesados são C, N, O, S, P, F, Cl, Br, e/ou I em

- qualquer combinação estável. Qualquer número de átomos de hidrogênio requeridos para um substituinte particular será também incluído. Um substituinte deve ser estável o suficiente para que o composto seja útil como descrito aqui. Além dos átomos listados acima, um substituinte pode ter também
- 5 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,  $-\text{OH}$  pode formar um sal  $-\text{O}^-\text{Na}^+$  ou  $\text{CO}_2\text{H}$  pode formar um sal  $\text{CO}_2^-\text{K}^+$ . Qualquer cátion do sal não está contado nos "4 ou menos átomos pesados". Assim, o substituinte pode ser
- 10 hidrocarbila tendo até 4 átomos de carbono, inclusive alquila até  $\text{C}_4$ , alqueni-la, alquinila, e similares;  
hidrocarbiloxi até  $\text{C}_3$ ;  
ácido orgânico tais como  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  e similares, e sais destes;  
 $\text{CF}_3$ ;
- 15 halo tal como F, Cl, ou Br;  
hidroxila;  
 $\text{NH}_2$  e grupos funcionais alquilamina até  $\text{C}_3$ ;  
 outros substituintes contendo N ou S tais como CN,  $\text{NO}_2$ , e similares;  
 e similares.
- 20 Em uma modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ph-(CH}_2)_o-$ , em que a soma de m e o é 1, 2, ou 3, e em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.
- Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ar-OCH}_2-$ . Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$ . Em uma outra modalidade, Ph está ligado nas posições 1 e 3, de outro modo conhecidas como m-interfenileno, tal co-
- 25 mo quando A tem a estrutura mostrada abaixo.
- COc1cccc(C)c1
- Em uma outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-}(\text{CH}_2)_3-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$  em que um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.
- 30 Em uma outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-}$

$(\text{CH}_2)_3^-$ , ou  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3^-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$ .

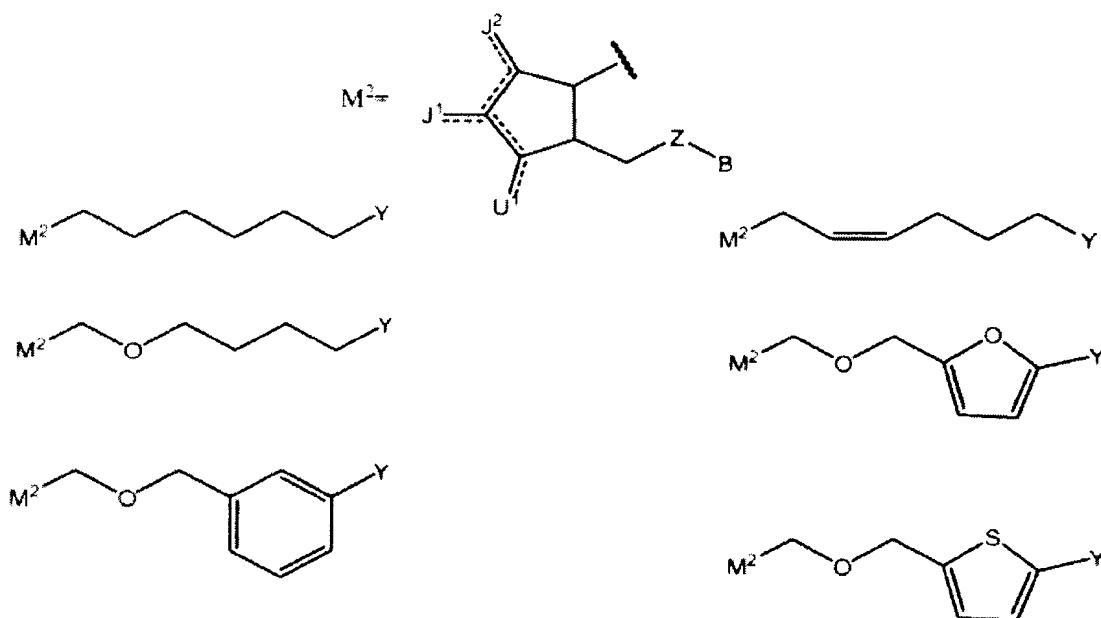
Em outras modalidades, A tem uma das seguintes estruturas, em que Y é ligado ao anel aromático ou heteroaromático.



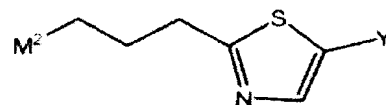
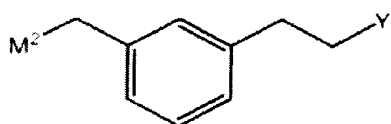
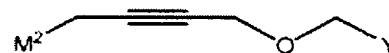
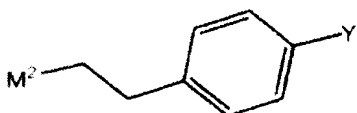
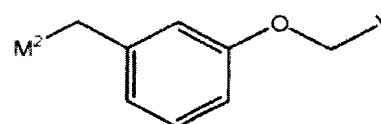
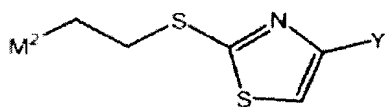
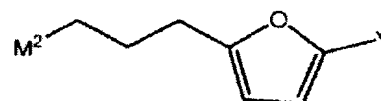
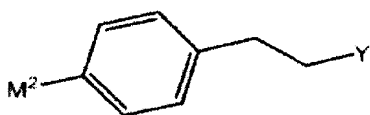
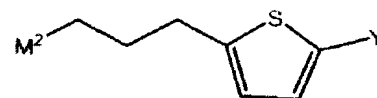
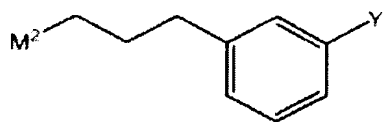
- 5 Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4-$ .
- 10 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  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ .
- 15 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  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que Ph é interfenileno.  
Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$ , em que mPh is *m*-interfenileno.
- 20 Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ .  
Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-intertienileno.
- 25 Em uma outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ , em que Ar é 2,5-interfurileno.

- Em uma outra modalidade A é (3-metilfenóxi)metila.  
 Em uma outra modalidade A é (4-but-2-inilóxi)metila.  
 Em uma outra modalidade A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.  
 Em uma outra modalidade A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.  
 5 Em uma outra modalidade A é (3-metoximetil)fenila.  
 Em uma outra modalidade A é 3-(3-propilfenila).  
 Em uma outra modalidade A é 3-metilfenetila.  
 Em uma outra modalidade A é 4-(2-etil)fenila.  
 Em uma outra modalidade A é 4-fenetila.  
 10 Em uma outra modalidade A é 4-metoxibutila.  
 Em uma outra modalidade A é 5-(metoximetil)furan-2-ila .  
 Em uma outra modalidade A é 5-(metoximetil)tiofen-2-ila.  
 Em uma outra modalidade A é 5-(3-propil)furan-2-ila.  
 Em uma outra modalidade A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.  
 15 Em uma outra modalidade A é 6-hexila.  
 Em uma outra modalidade A é (Z)-6-hex-4-enila.

Os compostos de acordo com cada uma das estruturas mostradas abaixo são possíveis.







$U^1$  é independentemente O; S; F; Cl; Br; I; CN; ou O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Em uma modalidade,  $U^1$  é hidrogênio.

Em uma modalidade,  $U^1$  é OH.

5 Em uma modalidade,  $U^1$  é O.

Em uma modalidade,  $U^1$  é S.

Em uma modalidade,  $U^1$  é F.

Em uma modalidade,  $U^1$  é Cl.

Em uma modalidade,  $U^1$  é Br.

10 Em uma modalidade,  $U^1$  é I.

Em uma modalidade,  $U^1$  é CN.

Em uma modalidade,  $U^1$  é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

$J^1$  e  $J^2$  são independentemente hidrogênio; F; Cl; Br; I; O; OH; CN; O-alquila

15 tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6

átomos de carbono; ou  $\text{CF}_3$ .

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é hidrogênio.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é F.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é Cl.

5 Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é Br.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é I.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é O.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é OH.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é CN.

10 Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono.

Em uma modalidade,  $\text{J}^1$  é  $\text{CF}_3$ .

Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é hidrogênio.

15 Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é F.

Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é Cl.

Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é Br.

Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é I.

Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é O.

20 Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é OH.

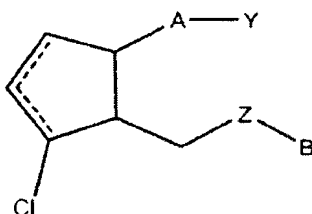
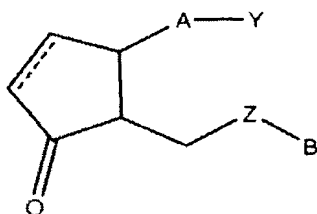
Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é CN.

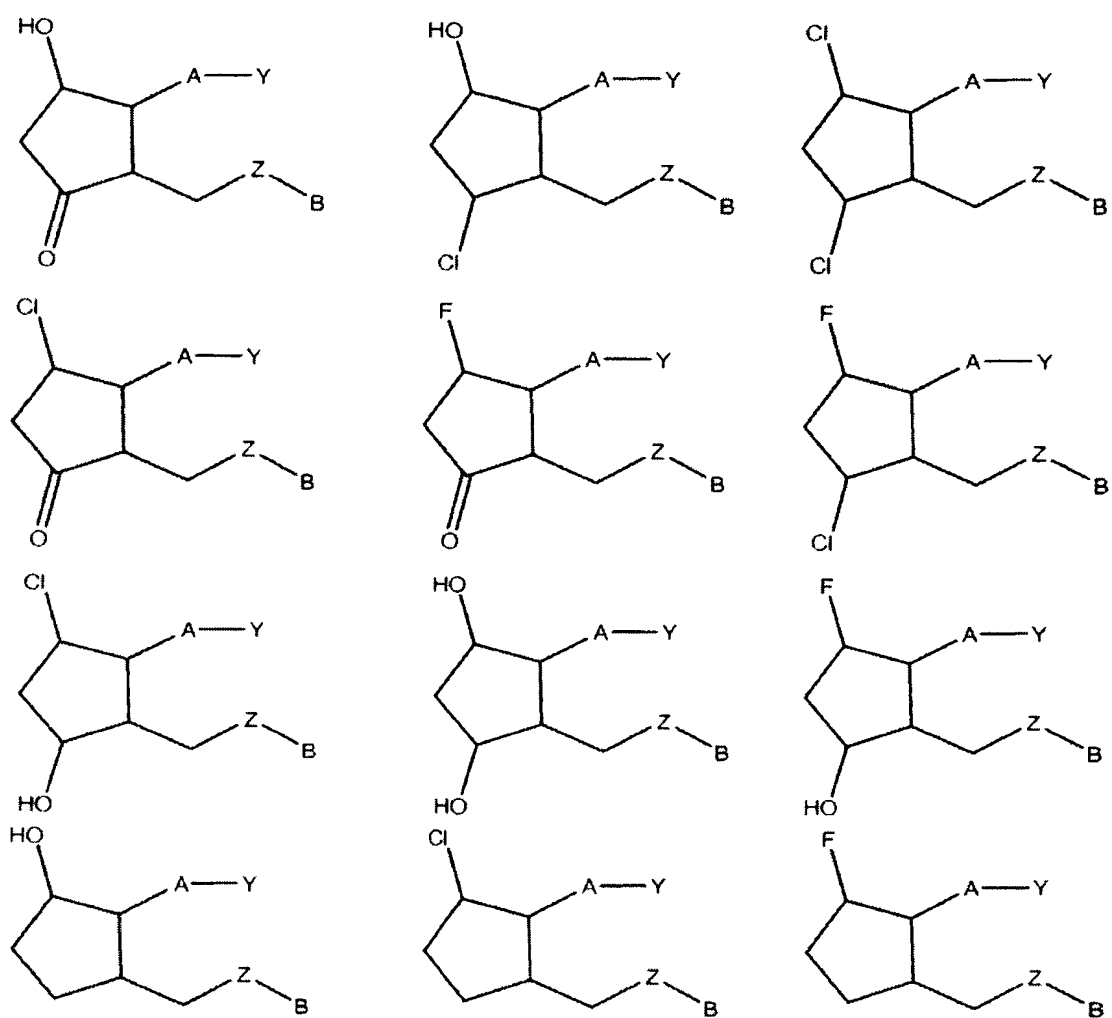
Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono.

25 Em uma modalidade,  $\text{J}^2$  é  $\text{CF}_3$ .

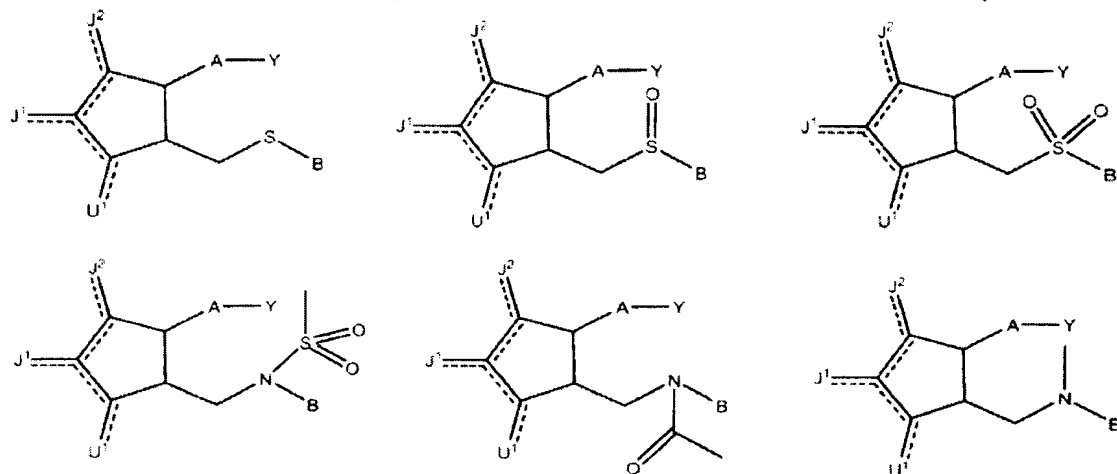
Assim, os compostos de acordo com as estruturas abaixo são possíveis.

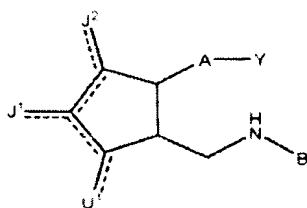




Z é S, SO, SO<sub>2</sub>, NR, NCOR, ou NSO<sub>2</sub>R, em que R é H ou C<sub>1-6</sub> hidrocarbila.

Assim, os compostos tais como mostrados abaixo são possíveis.





Em uma modalidade, Z é S.

Em uma outra modalidade, Z é NH.

Em uma outra modalidade, Z é SO.

Em uma outra modalidade, Z é SO<sub>2</sub>.

5 Em uma outra modalidade, Z é NCH<sub>3</sub>.

Em uma outra modalidade, Z é NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

Em uma outra modalidade, Z é NC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

Em uma outra modalidade, Z é NC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>.

Em uma outra modalidade, Z é NC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>.

10 Em uma outra modalidade, Z é NC<sub>6</sub>H<sub>13</sub>.

Em uma outra modalidade, Z é N-fenila.

Em uma outra modalidade, Z é NSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Em uma outra modalidade, Z é NCOCH<sub>3</sub>.

B é arila ou heteroarila.

15 Arila é um anel aromático ou sistema de anel tais como fenila, naftila, bifenila e similares.

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 se pretenda ser limitativo, exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizolila, indolila, e similares.

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

25 número total de átomos de não-hidrogênio sobre todos os substituintes combinados devem ser também 20 ou menos. Um substituinte deve ser suficientemente estável para o composto ser útil conforme descrito aqui. Além dos átomos listados acima, um substituinte pode ter também um cátion de metal

ou 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  $\text{-O}^-\text{Na}^+$  ou  $\text{CO}_2\text{H}$  podem formar um sal  $\text{CO}_2^-\text{K}^+$ . Qualquer cátion do sal não está contado nos 20 átomos de não-hidrogênio. Assim, embora não se pretenda de modo nenhum limitar o escopo da invenção, um substituinte pode ser:

- 5 hidrocarbila, isto é uma porção que consiste somente em carbono, e hidrogênio tais como alquila, alquenila, alquinila e similares, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica e combinações destas;
- 10 hidrocarbiloxi, que significa O-hidrocarbila tais como  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , O-cicloexila, etc, até 19 átomos de carbono;  
outros substituintes de éter tais como  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , e similares;
- substituintes de tioéter incluindo S-hidrocarbila e outros substituintes de tioéter;
- 15 hidróxi-hidrocarbila, que significa hidrocarbilo-OH, tais como  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , etc., até 19 átomos de carbono;
- substituintes de nitrogênio tais como  $\text{NO}_2$ , CN, e similares, incluindo amino, tais como  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$ ,  $\text{NHCH}_3$ , e similares;
- 20 substituintes carbonila, tais como  $\text{CO}_2\text{H}$ , éster, amida, e similares;
- halogênio, tais como cloro, flúor, bromo, e similares;
- fluorcarbila, tais como  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , etc.;
- substituintes fosforosos, tais como  $\text{PO}_3^{2-}$ , e similares;
- substituintes de enxofre, incluindo S-hidrocarbila, SH,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2$ -
- 25 hidrocarbila,  $\text{SO}_3$ -hidrocarbila, e similares.

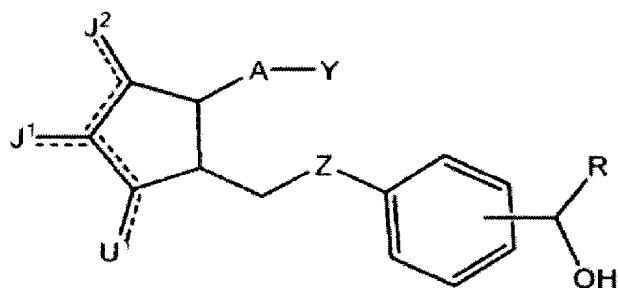
Arila ou heteroarila substituída pode ter tantos substituintes quanto o anel ou sistema de anel possa conter, e os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Assim, por exemplo, qualquer anel de arila ou anel de heteroarila pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH, e F; CN,

30  $\text{NO}_2$ , e etila; e similares incluindo qualquer substituinte concebível ou combinação de substituinte possível à luz desta descrição.

Arila substituída ou heteroarila substituída inclui também um sis-

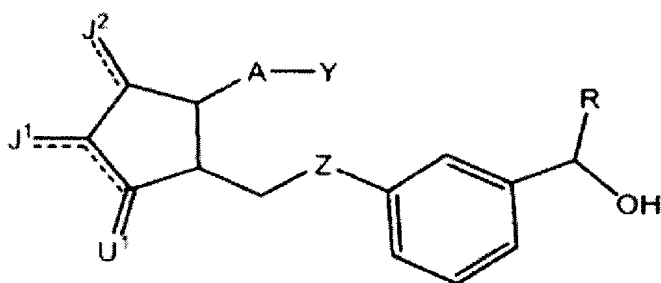
- tema de anel bicíclico ou policíclico, em que um ou mais anéis são aromáticos e um ou mais ou mais anéis não são. Por exemplo, indanonila, indanila, indanolila, tetralonila, e similares são arila substituída e são também fenila substituída. Para esse tipo de sistema de anel policíclico, um anel aromático ou heteroaromático, não um anel não-aromático, deve ser ligado ao restante da molécula, isto é, a parte da molécula que não é B. Em outras palavras, em qualquer estrutura que mostre -B aqui, onde - é uma ligação, a ligação é uma ligação direta a um anel aromático.

Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura:



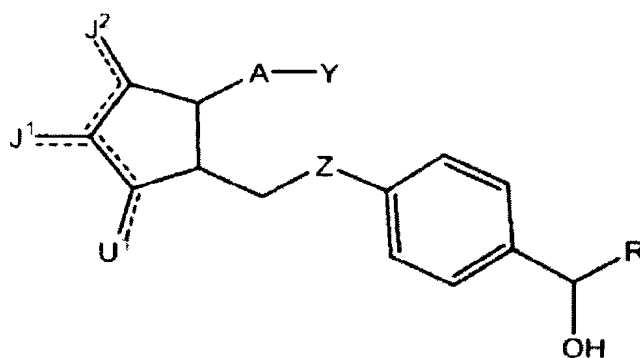
ou um sal farmacêutico deste, ou um pró-fármaco deste, em que R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura:



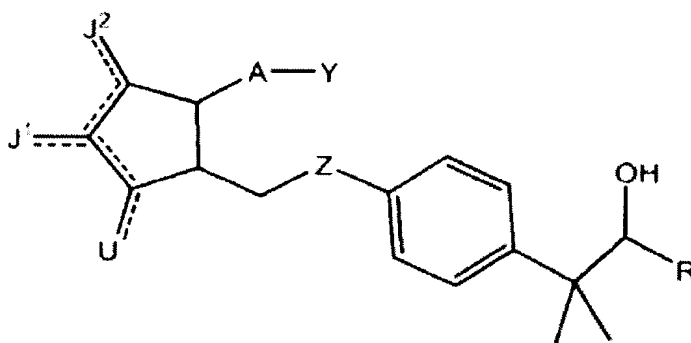
- 15 ou um sal farmacêutico deste, ou um pró-fármaco deste, em que R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura:



ou um sal farmacêutico deste, ou um pró-fármaco deste, em que R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura:



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

Hidrocarbila é uma porção que consiste somente em carbono e hidrogênio, e inclui, mas sem limitação, alquila, alquenila, alquinila e similares, e em alguns casos arila, e combinações destas.

- 10 Alquila é hidrocarbila não tendo duplas ou triplas ligações, incluindo:

Alquila linear tais como metila, etila, propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, e similares.

Alquila ramificada tais como isopropila, isômeros de butila ramificada (isto é, s-butila, t-butila, etc.), isômeros de pentila ramificada (isto é, isopentila, etc.),

- 15 isômeros de hexila ramificada, e fragmentos de alquila ramificada superior;

Cicloalquila tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, etc.; e

fragmentos de alquila consistindo em ambos os compostos cíclicos e não-cíclicos, se lineares ou ramificados, que podem ser ligados ao restante da

molécula em qualquer posição disponível incluindo átomos de carbono terminais, internos, ou no anel;

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

Alquinila é hidrocarbila tendo uma ou mais triplas ligações, que inclui alquinila linear, alquinila ramificada, alquinila cíclica e combinações destas em analogia com alquila.

Arila é um anel aromático não-substituído ou substituído ou sistema de anéis tais como fenila, naftila, bifenila, e similares. Arila pode ser ou não hidrocarbila, dependendo se ela tem substituintes com heteroátomos.

Arilaquila é alquila que é substituída com arila. Em outras palavras a alquila conecta a arila à parte remanescente da molécula. Exemplos são -CH<sub>2</sub>-Fenila, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Fenila, e similares. Arilaquila pode ser ou não hidrocarbila, dependendo se a porção arila tem substituintes com heteroátomos.

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

Combinações dos acima são possíveis.

Em uma outra modalidade, B é fenila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, B é tienila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, B é naftila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, B é furila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, B é piridinila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, B é benzotienila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, B é indanila substituída ou não-



substituída.

Em uma outra modalidade, B é tetralonila substituída ou não-substituída.

Em uma outra modalidade, B tem 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes,  
 5 em que cada substituinte tem um ou mais átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, oxigênio, enxofre; e em que todos os substituintes tomados juntos consistem em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ou 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ou 3 átomos de bromo, 0, 1, 2 ou 3 átomos de oxigênio; 0, 1, 2, ou 3 átomos de  
 10 enxofre; 0, 1, 2, ou 3 átomos de nitrogênio.

Em uma outra modalidade, B tem 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes, em que cada substituinte tem um ou mais átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, ou oxigênio; e em que todos os substituintes tomados juntos consistem em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6,  
 15 7, 8, ou 9 átomos de flúor; 0, 1, 2, ou 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ou 3 átomos de bromo, e 0, 1, 2 ou 3 átomos de oxigênio.

Em uma outra modalidade, B tem um substituinte da fórmula  $C_aH_bO_c$ , em que a é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ou 9, b é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19; e c é 0, 1, 2, ou 3.

20 Em uma outra modalidade, B tem 1, 2, 3, ou 4 substituintes alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Em uma outra modalidade, B tem um substituinte hidroxialquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono e 1 ou 2 frações hidróxi.

25 Em uma outra modalidade, B tem um substituinte alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Em uma outra modalidade, B tem 1, 2, 3, ou 4 substituintes halogênio.

Em uma outra modalidade, B tem um 1, 2, 3, ou 4 substituintes  
 30 cloro.

Em uma outra modalidade, B tem 1 substituinte cloro.

Em uma outra modalidade, B tem 2 substituintes cloro.

Em uma outra modalidade, B tem 1, 2, 3, ou 4 substituintes tri-fluormetila.

Em uma outra modalidade, B tem um 1, 2, ou 3 substituintes tri-fluormetila.

5 Em uma outra modalidade, B tem 1 substituinte trifluormetila.

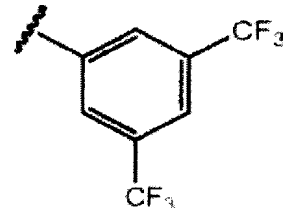
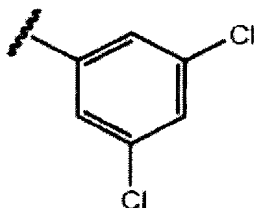
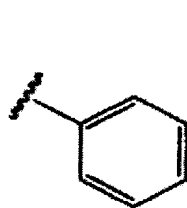
Em uma outra modalidade, B tem 2 substituintes trifluormetila.

Em uma outra modalidade, B tem um substituinte hidroxila.

Exemplos de tais frações úteis para B são mostrados abaixo.

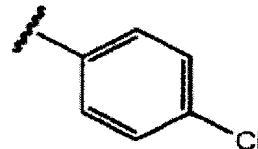
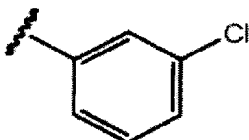
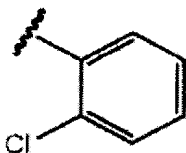
Cada um é individualmente contemplado como uma modalidade.

10 Estrutura:



Nome: fenila não-substituída 3,5-diclorofenila 3,5-di(trifluormetila)fenila

Estrutura:

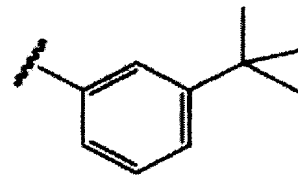
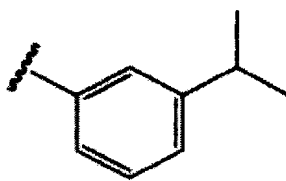
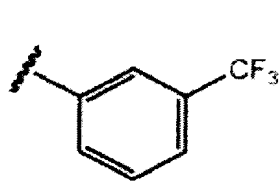


Nome: 2-clorofenila

3-clorofenila

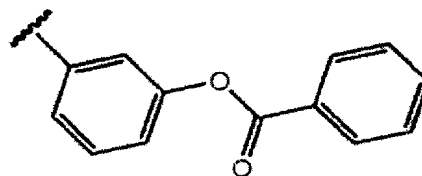
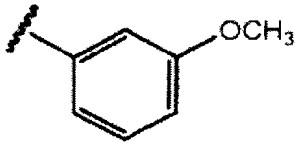
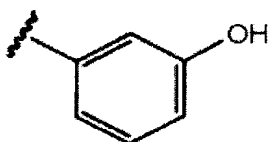
4-clorofenila

Estrutura:



15 Nome: 3-(trifluormetil)fenila 3-isopropilfenila 3-t-butilfenila

Estrutura:

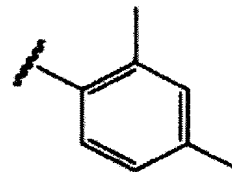
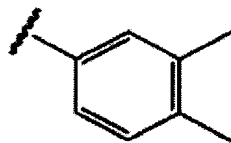
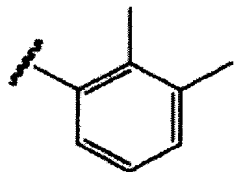


Nome: 3-hidroxifenila

3-metoxifenila

3-(benzoióxi)fenila

Estrutura:

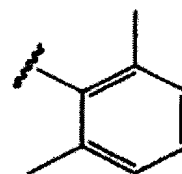
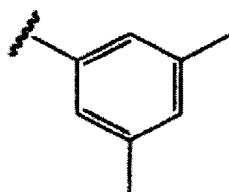
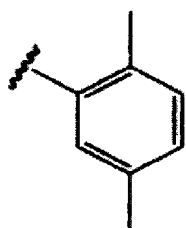


Nome: 2,3-dimetilfenila

3,4-dimetilfenila

2,3-dimetilfenila

Estrutura:

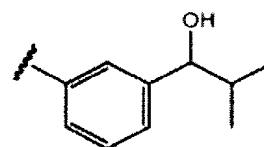
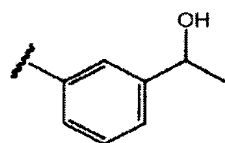
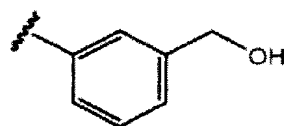


5 Nome: 2,5-dimetilfenila

3,5-dimetilfenila

2,6-dimetilfenila

Estrutura:

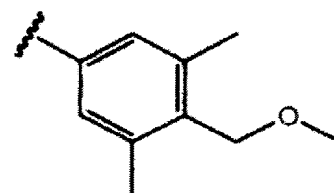
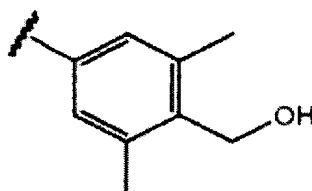
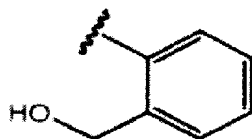


Nome: 3-(hidroximetil)fenila

3-(1-hidroxietil)fenila

3-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila

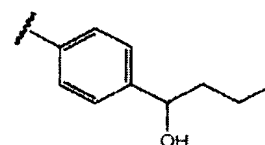
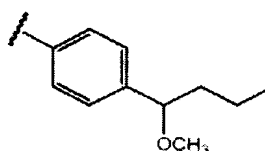
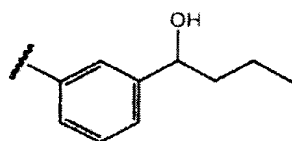
Estrutura:



10 Nome: 2-(hidroximetil)fenila

4-(hidroximetil)-  
3,5-dimetilfenila4-(metoximetil)-3,5-  
dimetilfenila

Estrutura:

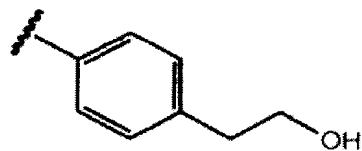


Nome: 3-(1-hidroxibutil)fenila

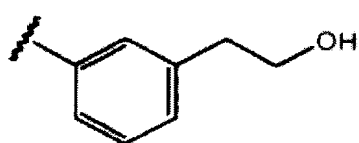
4-(1-metoxibutil)fenila

4-(1-hidroxibutil)fenila

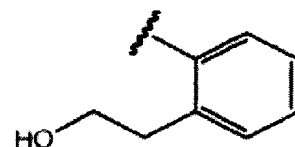
Estrutura:



Nome: 4-(2-hidroxietyl)fenila

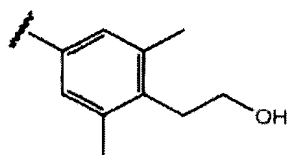
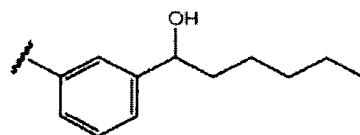


3-(2-hidroxietyl)fenila

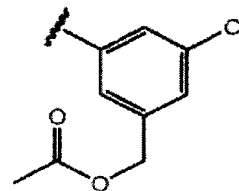


2-(2-hidroxietyl)fenila

Estrutura:

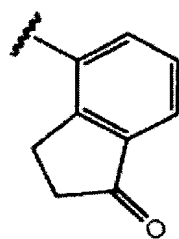
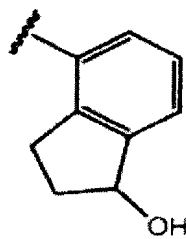
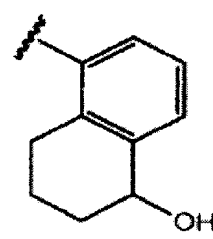
Nome: 4-(2-hidroxietyl)-3  
5-dimetilfenila

3-(1-hidroxietyl)fenila

3-(acetoximetil)-  
5-clorofenila

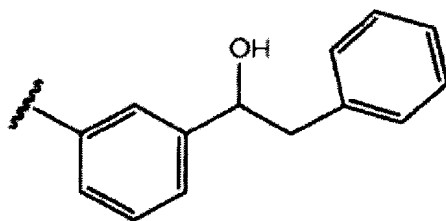
5

Estrutura:

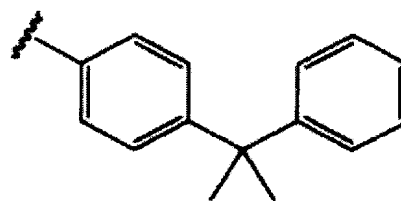
Nome: 1-oxo-2,3--di-  
hidro--1H-in-  
den-4-ila1-hidr3xi-2,3-  
-di-hidro-1H  
-inden-4-ila5-hidr3xi-5,6,7,  
8-tetraidro-  
naftaleno-1-ila

10

Estrutura:

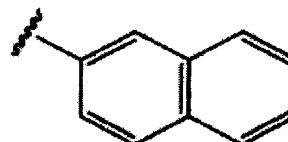
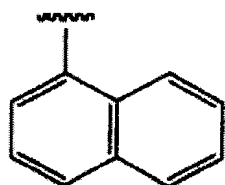


Nome: 3-(1-hidr3xi-2-feniletil)fenila



4-(2-fenilpropan-2-il)fenila

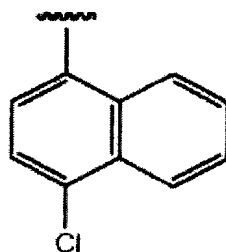
Estrutura:



Nome:        naftalen-1-ila

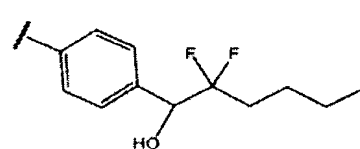
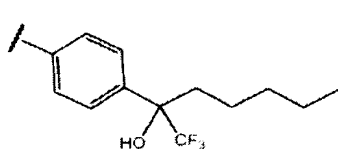
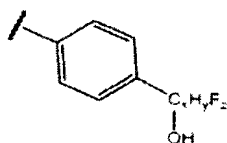
naftalen-2-ila

Estrutura:



Nome:

4-cloronaftalen-1-ila



Nas modalidades acima,  $x$  é 5, 6, ou 6, e  $y + z$  é  $2x + 1$ .

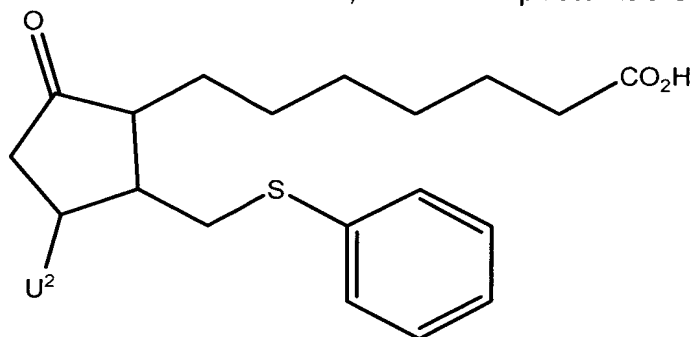
5

Em uma modalidade,  $x$  é 5 e  $y + z$  é 11.

Em uma outra modalidade,  $x$  é 6 e  $y + z$  é 13.

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

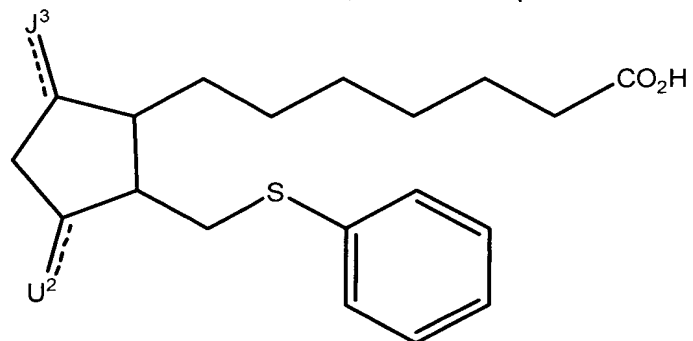
Em uma outra modalidade, o dito composto não é



em que  $U^2$  é OH ou H.

10

Em uma outra modalidade, o dito composto não é



em que  $J^3$  é O ou OH e  $U^2$  é OH ou H.

Um "sal farmacêuticamente aceitável" é qualquer sal que retém a atividade do composto parente e não confere quaisquer efeitos prejudiciais ou indesejáveis adicionais ao paciente ao qual ele é administrado e no contexto no qual ele é administrado em comparação com o composto parente.

- 5 Um sal farmacêuticamente aceitável também se refere a qualquer sal que possa se formar *in vivo* como resultado da administração de um ácido, um outro sal, ou um pró-fármaco que é convertido no ácido ou no sal.

Sais farmacêuticamente 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 tais como mono-, di- e trialkilaminas ou etanol aminas. Os sais podem ser formados com cafeína, trometamina e moléculas similares. Ácido clorídrico ou algum outro

10 ácido farmacêuticamente aceitável 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 composto terapeuticamente ativo depois da administração, e o termo é para ser entendido aqui tão abrangentemente como é geralmente entendido na técnica. Embora não se pretenda limitar o escopo da invenção, a conversão pode ocorrer por hidrólise de um grupo éster ou algum outro grupo biologicamente lábil. Geralmente, mas não necessariamente, um pró-fármaco é inativo ou menos ativo que o composto terapeuticamente ativo no qual ele é convertido. Pró-fármacos de éster dos compostos descritos aqui são especificamente contemplados. 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 ácido carboxílico em uma outra parte da molécula, tal como um anel fenila. Embora não se pretenda ser limitativo, um éster pode ser um alquil éster, um aril éster, ou um hetero-

20 aril éster. O termo alquila tem o significado geralmente entendido por aqueles versados na técnica e refere-se às frações alquila lineares, ramificadas ou cíclicas. C<sub>1-6</sub> alquil ésteres são particularmente úteis, em que a parte al-

25

30

quila do éster tem de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, mas sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, s-butila, isobutila, t-butila, isômeros de pentila, isômeros de hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, e combinações destes, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, etc.

5                   Aqueles versados na técnica entenderão prontamente que para administração ou para a fabricação dos medicamentos, os compostos descritos aqui podem ser misturados com excipientes farmacêuticamente aceitáveis, que por si são bem-conhecidos da técnica. Especificamente, um fármaco para ser administrado sistemicamente, ele pode ser confeccionado  
10 como 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 sólidas de dosagem ou de medicamentos, veículos sólidos atóxicos incluem, mas sem limitação, 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 ser revestidas por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e assim proporcionar uma ação constante por um período de  
15 tempo mais longo. Por exemplo, um material retardador de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Elas podem ser também revestidas pela técnica descrita nas Patentes US 4.256.108; US 4.166.452; e US 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação sob controle. As formas de dosagem farmacêuticamente administráveis e líquidas podem compreender, por exemplo,  
25 uma solução ou suspensão de um ou mais dos compostos presentemente úteis e adjuvantes 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 atóxicas tais como agentes molhantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares. Exemplos típi-

30

cos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato de sorbitan, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos reais para preparar tais formas de dosagem são conhecidos ou tornar-se-ão aparentes para aqueles versados na técnica; por exemplo, vide Remington's  
5 Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edição, 1980. A composição da formulação a ser administrada, em qualquer situação, contém uma quantidade de um ou mais dos compostos presentemente úteis em uma quantidade eficaz para proporcionar o efeito terapêutico desejado.

10 Administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção, seja subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Os injetáveis podem ser preparados nas formas convencionais, ou como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para a solução ou suspensão em líquido antes da injeção, ou como emulsões. Excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol e similares. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a serem administradas podem conter também pequenas quantidades de substâncias auxiliares atóxicas tais como agentes molhantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares.

20 A quantidade de o composto ou os compostos presentemente úteis administrados é dependente do efeito ou efeitos terapêuticos desejados no mamífero específico que está sendo tratado, da gravidade e natureza da condição do mamífero, do modo de administração, da potência e da farmacodinâmica de o composto ou os compostos particulares empregados, e  
25 do critério do clínico que elabora a prescrição. A dosagem terapeuticamente eficaz de o composto ou os compostos presentemente úteis pode estar na faixa de cerca de 0,5 ou cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/dia.

Um líquido que é oftalmicamente aceitável é formulado de modo que ele possa ser administrado topicamente ao olho. O conforto deve ser  
30 maximizado tanto quanto possível, embora algumas vezes considerações de formulações (por exemplo, estabilidade do fármaco) podem exigir menos que o conforto otimizado. No caso em que o conforto otimizado não pode ser



maximizado, o líquido pode ser formulado de modo que o líquido seja tolerável para o paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve ser ou embalado para uso único, ou conter um conservante para impedir a contaminação em usos múltiplos.

5                Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são frequentemente preparados usando-se uma solução salina fisiológica como um veículo principal. Soluções oftálmicas devem ser preferivelmente mantidas em um pH confortável com um sistema de tampão apropriado. As formulações podem conter também conservantes, estabilizantes e tensoativos farmaceuticamente aceitáveis.

10              Conservantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas sem limitação, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico e nitrato fenilmercúrico. Um tensoativo útil é, por exemplo, Tween 80. Igualmente, vários veículos úteis podem ser usados nas preparações oftálmicas da presente invenção. Esses veículos incluem, mas sem limitação, poli(álcool vinílico), povidona, hidroxipropil metil celulose, poloxâmeros, carboximetil celulose, hidroxietil celulose e água purificada.

15              Reguladores de tonicidade podem ser adicionados se necessário ou conveniente. Eles incluem, mas sem limitação, sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina, ou qualquer outro regulador de tonicidade farmaceuticamente aceitável.

20              Vários tampões e meios para ajustar o pH podem ser usados desde que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Por conseguinte, os 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 destas formulações conforme necessário.

25              Em um modo similar, um antioxidante oftalmicamente aceitável para uso na presente invenção inclui, mas sem limitação, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

30              Outros componentes de excipientes que podem ser incluídos

nas preparações oftálmicas são agentes quelantes. Um agente quelante útil é edetato dissódico, embora outros agentes quelantes possam ser também usados no lugar dele ou em combinação com ele.

Os ingredientes são comumente usados nas seguintes quanti-

5 dades:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% w/v)</u>
	ingrediente ativo	cerca de 0,001-5
	conservante	0-0,10
	veículo	0-40
10	regulador de tonicidade	1-10
	tampão	0,01-10
	regulador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
	antioxidante	conforme necessário
	tensoativo	conforme necessário
15	água purificada	conforme necessário para perfazer 100%

Para uso tópico são empregados cremes unguentos, géis, solu-  
ções ou suspensões, etc., contendo o composto descrito aqui. Formulações  
tópicas podem ser geralmente compreendidas de um veículo farmacêutico,  
co-solvente, emulsificante, intensificador de penetração, sistema conservan-  
te, e emoliente.

A dose real dos compostos ativos da presente invenção depen-  
de do composto específico, e da condição a ser tratada; a seleção da dose  
apropriada está bem dentro do conhecimento do técnico no assunto.

Para o tratamento de doenças que afetam o olho, incluindo glau-  
coma, estes compostos podem ser administrados topicamente, periocular-  
mente, intraocularmente, ou por qualquer meio eficaz conhecido da técnica.

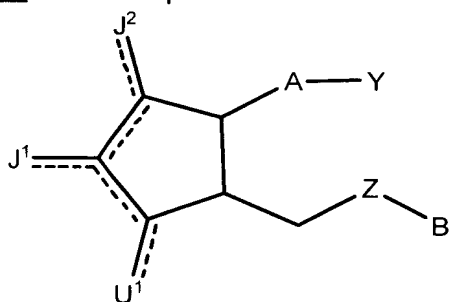
Aquele com conhecimento ordinário da técnica entende que o  
significado da estereoquímica associada às características estruturais de  
cunha hachurada/cunha sólida. Por exemplo, um livro-texto de introdução à  
química orgânica (Francis A. Carey, Organic Chemistry, Nova Iorque: Mc-  
Graw-Hill Book Company 1987, p. 63) estabelece "uma cunha indica um liga-  
ção vindo do plano do papel em direção ao espectador" e a cunha hachura-

da, indicada como "linha tracejada", "representa uma ligação que retrocede do observador".

Exemplos de Compostos:

Os seguintes são exemplos hipotéticos de compostos úteis:

5 Exemplo de Composto 1: Um composto da fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;

em que a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

Y é um grupo funcional ácido orgânico, ou uma amida ou éster deste que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter des-

10 te 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  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbonos 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 1,

15 2, 3, ou 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído por S ou O.

$U^1$  é independentemente hidrogênio; OH; O; S; F; Br; I; CN; ou O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

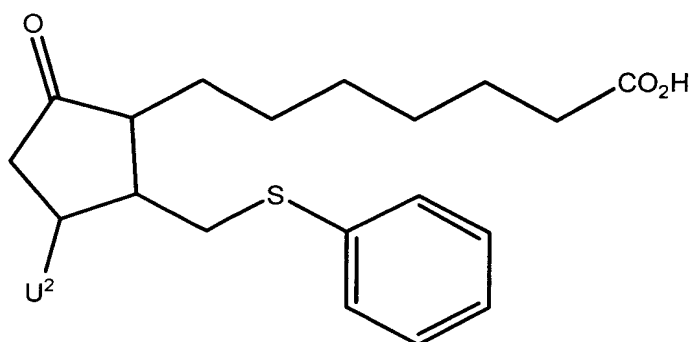
$J^1$  e  $J^2$  são independentemente hidrogênio; F; Cl, Br; I; O; OH; CN; O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

20 átomos de carbono; ou  $CF_3$ ;

Z é S, SO,  $SO_2$ , NR, NCOR, ou  $NSO_2R$ , em que R é H ou hidrocarbila, e

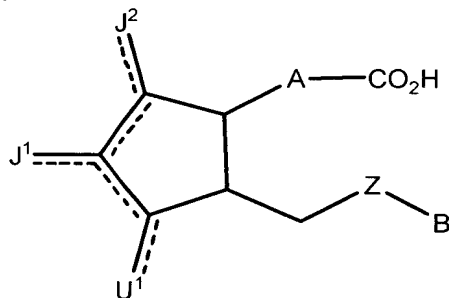
B é arila ou heteroarila;

em que o dito composto não e



em que  $U^2$  é OH ou H.

Exemplo de Composto 2: Um composto que é um ácido carboxílico ou um bioisótero deste, em que o dito ácido carboxílico tem uma estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um pró-fármaco deste;

5 em que uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação:

A é  $-(CH_2)_6-$ , *cis*  $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , 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 1, 2, 3, ou 4, e em que  $CH_2$  pode ser substituído por S ou O;

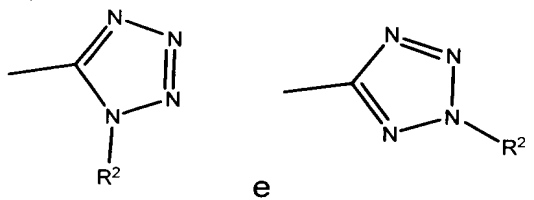
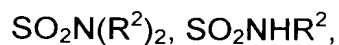
10  $U^1$  é independentemente hidrogênio; OH; O; S; F; Cl; Br; I; CN; ou O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

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

15 átomos de carbono; ou  $CF_3$ ;

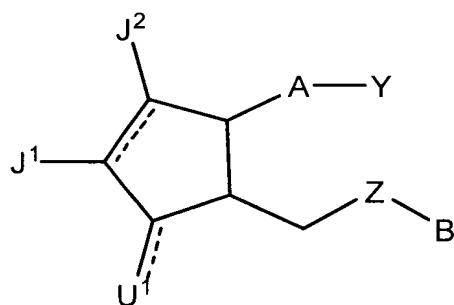
Z é S, SO,  $SO_2$ , NR, NCOR, ou  $NSO_2R$ , em que R é H ou  $C_{1-6}$  hidrocarbila, e B é arila ou heteroarila.

Exemplo de Composto 3: O composto de acordo com o exemplo de composto 1 em que Y é selecionado de  $CO_2R^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $CON(OR^2)R^2$ ,  
20  $CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $CONH(CH_2CH_2OH)$ ,  $CH_2OH$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $CONHSO_2R^2$ ,



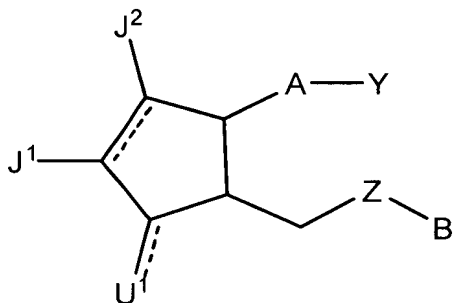
em que  $\text{R}^2$  é independentemente H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila, fenila não-substituída, ou bifenila não-substituída.

5 Exemplo de Composto 4: O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 3 da fórmula



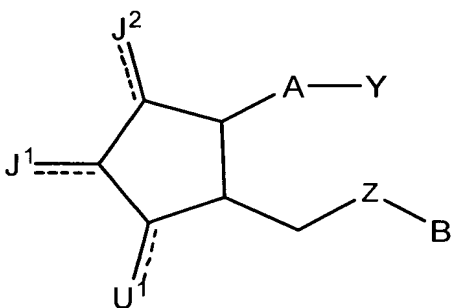
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste.

Exemplo de Composto 5: O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 3 tendo a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste.

10 Exemplo de Composto 6: O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 3 tendo a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste.

Exemplo de Composto 7: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6, em que A é (3-metilfenóxi)metila.

5 Exemplo de Composto 8: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6, em que A é (4-but-2-inilóxi)metila.

Exemplo de Composto 9: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6, em que A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

Exemplo de Composto 10: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6, em que A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.

10 Exemplo de Composto 11: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 3-(metoximetil)fenila.

Exemplo de Composto 12: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 3-(3-propil)fenila.

15 Exemplo de Composto 13: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 3-metilfenetila.

Exemplo de Composto 14: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 4-(2-etil)fenila.

Exemplo de Composto 15: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 4-fenetila.

20 Exemplo de Composto 16: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 4-metoxibutila.

Exemplo de Composto 17: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A 5-(metoximetil)furan-2-ila.

25 Exemplo de Composto 18: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A 5-(metoximetil)tiofen-2-ila.

Exemplo de Composto 19: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 5-(3-propil)furan-2-ila).

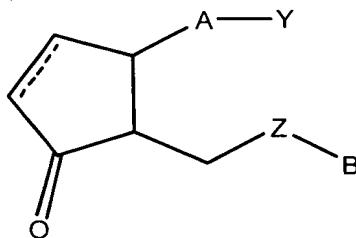
Exemplo de Composto 20: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

30 Exemplo de Composto 21: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 em que A é 6-hexila.

Exemplo de Composto 22: O composto de acordo com qualquer um dos e-

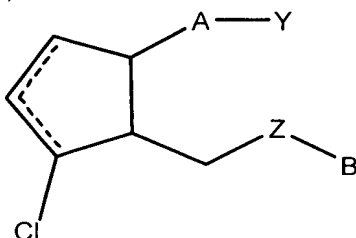
xemplos de composto 1 a 6 em que A (Z)-6-hex-4-enila.

Exemplo de Composto 23: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, 4 e 7 a 22 tendo a fórmula



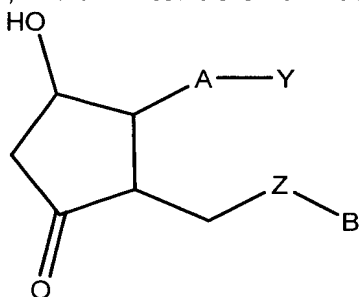
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

- 5 Exemplo de Composto 24: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, e 7 a 22 tendo a fórmula



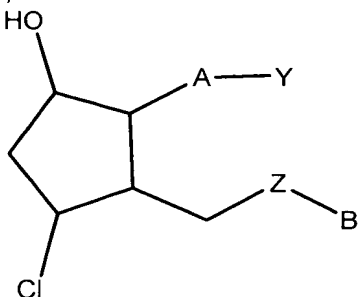
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

Exemplo de Composto 25: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, e 6 a 22 tendo a fórmula



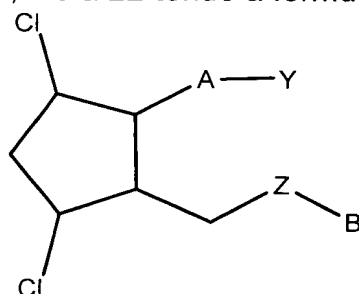
- 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

Exemplo de Composto 26: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, e 6 a 22 tendo a fórmula



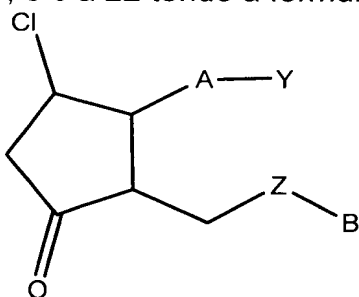
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

Exemplo de Composto 27: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, e 6 a 22 tendo a fórmula



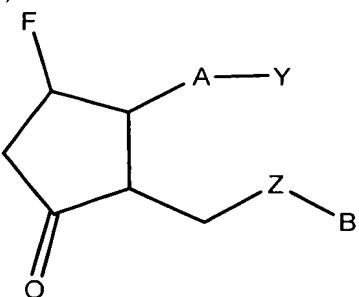
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

- 5 Exemplo de Composto 28: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, e 6 a 22 tendo a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

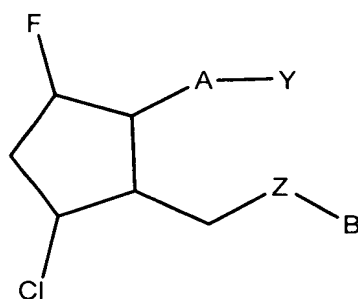
Exemplo de Composto 29: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, e 6 a 22 tendo a fórmula



- 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

Exemplo de Composto 30: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 3, e 6 a 22 tendo a fórmula





ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou um pró-fármaco deste.

Exemplo de Composto 31: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é O.

5 Exemplo de Composto 32: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é S.

Exemplo de Composto 33: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é F.

Exemplo de Composto 34: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é Cl.

10 Exemplo de Composto 35: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é Br.

Exemplo de Composto 36: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é I.

15 Exemplo de Composto 37: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é CN.

Exemplo de Composto 38: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, e 7 a 22 em que  $U^1$  é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

20 Exemplo de Composto 39: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é hidrogênio.

Exemplo de Composto 40: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é F.

Exemplo de Composto 41: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é Cl.

25 Exemplo de Composto 42: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é Br.

Exemplo de Composto 43: O composto de acordo com qualquer um dos e-

xemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é I.

Exemplo de Composto 44: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é O.

5 Exemplo de Composto 45: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é OH.

Exemplo de Composto 46: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é CN.

10 Exemplo de Composto 47: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Exemplo de Composto 48: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

15 Exemplo de Composto 49: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 38, em que  $J^1$  é  $CF_3$ .

Exemplo de Composto 50: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é hidrogênio.

Exemplo de Composto 51: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é F.

20 Exemplo de Composto 52: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é Cl.

Exemplo de Composto 53: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é Br.

25 Exemplo de Composto 54: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é I.

Exemplo de Composto 55: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é O.

Exemplo de Composto 56: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é OH.

30 Exemplo de Composto 57: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é CN.

Exemplo de Composto 58: O composto de acordo com qualquer um dos e-

xemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou átomos de carbono.

Exemplo de Composto 59: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou átomos de carbono.

Exemplo de Composto 60: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 31 a 49, em que  $J^2$  é  $CF_3$ .

Exemplo de Composto 61: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é fenila substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 62: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é tienila substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 63: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é naftila substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 64: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é furila substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 65: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é piridinila substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 66: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é benzotienila substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 67: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é indanila substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 68: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é tetralonila é substituída ou não-substituída.

Exemplo de Composto 69: O composto de acordo com qualquer um dos e-

xemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes, em que cada substituinte tem um ou mais átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, ou oxigênio; e em que todos os substituintes tomados juntos consistem em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ou 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ou 3 átomos de bromo, e 0, 1, 2 ou 3 átomos de oxigênio.

Exemplo de Composto 70: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem um substituinte da fórmula  $C_aH_bO_c$ ; em que a é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, b é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19; e c é 0, 1, 2 ou 3.

Exemplo de Composto 71: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1, 2, 3 ou 4 substituintes alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Exemplo de Composto 72: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem um substituinte hidroxialquila tendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono e 1 ou 2 frações hidroxila.

Exemplo de Composto 73: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem um substituinte alquila tendo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Exemplo de Composto 74: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1, 2, 3 ou 4 substituintes halogênio.

Exemplo de Composto 75: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1, 2, 3 ou 4 substituintes cloro.

Exemplo de Composto 76: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1 substituinte cloro.

Exemplo de Composto 77: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 2 substituintes cloro.

Exemplo de Composto 78: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1, 2, 3 ou 4 substituintes trifluormetila.

Exemplo de Composto 79: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1, 2 ou 3 substituintes trifluorometila.

5 Exemplo de Composto 80: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 1 substituinte trifluorometila.

Exemplo de Composto 81: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem 2 substituintes trifluorometila.

Exemplo de Composto 82: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B tem um substituinte hidroxila.

10 Exemplo de Composto 83: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é fenila não-substituída.

Exemplo de Composto 84: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3,5-diclorofenila.

15 Exemplo de Composto 85: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3,5-di(trifluorometil)fenila.

Exemplo de Composto 86: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 2-clorofenila.

Exemplo de Composto 87: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-clorofenila.

20 Exemplo de Composto 88: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-clorofenila.

Exemplo de Composto 89: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(trifluorometil)fenila.

25 Exemplo de Composto 90: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-isopropilafenila.

Exemplo de Composto 91: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-terc-butilfenila.

Exemplo de Composto 92: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-hidroxifenila.

30 Exemplo de Composto 93: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-metoxifenila.

Exemplo de Composto 94: O composto de acordo com qualquer um dos e-

xemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(benzoilóxi)fenila.

Exemplo de Composto 95: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 2,3-dimetilfenila.

5 Exemplo de Composto 96: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3,4-dimetilfenila.

Exemplo de Composto 97: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 2,4-dimetila.

Exemplo de Composto 98: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 2,5-dimetilfenila.

10 Exemplo de Composto 99: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3,5-dimetilfenila.

Exemplo de Composto 100: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 2,6-dimetilfenila.

15 Exemplo de Composto 101: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(hidroximetil)fenila.

Exemplo de Composto 102: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(1-hidroxietil)fenila.

Exemplo de Composto 103: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

20 Exemplo de Composto 104: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 2-(hidroximetil)fenila.

Exemplo de Composto 105: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenila.

25 Exemplo de Composto 106: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-(metoximetil)-3,5-dimetilfenila.

Exemplo de Composto 107: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(1-hidroxibutil)fenila.

Exemplo de Composto 108: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-(1-metoxibutil)fenila.

30 Exemplo de Composto 109: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-(1-hidroxibutil)fenila.

Exemplo de Composto 110: O composto de acordo com qualquer um dos

exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-(2-hidroxietil)fenila.

Exemplo de Composto 111: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(2-hidroxietil)fenila.

5 Exemplo de Composto 112: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 2-(2-hidroxietil)fenila.

Exemplo de Composto 113: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilfenila.

Exemplo de Composto 114: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(1-hidroxiexil)fenila.

10 Exemplo de Composto 115: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(acetoximetil)-5-clorofenila.

Exemplo de Composto 116: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 1-oxo-2,3--di-hidro--1H-inden-4-ila.

15 Exemplo de Composto 117: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 1-hidróxi-2,3--di-hidro--1H-inden-4-ila.

Exemplo de Composto 118: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 5-hidróxi-5,6,7,8-tetra-  
20 hidronaftalen-1-ila.

Exemplo de Composto 119: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 3-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Exemplo de Composto 120: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 61, em que B é 4-(2-fenilpropan-2-il)fenila.

25 Exemplo de Composto 121: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é naftalen-2-ila.

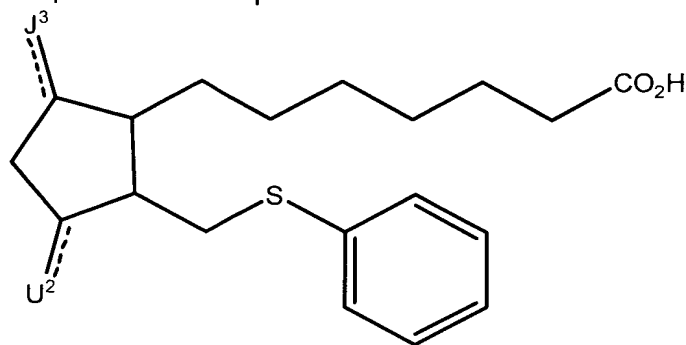
Exemplo de Composto 122: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 60, em que B é naftalen-1-ila.

Exemplo de Composto 123: O composto de acordo com qualquer um dos  
30 exemplos de composto 1 a 60, em que B é 4-cloronaftalen-1-ila.

Exemplo de Composto 124: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 39 a 123, em que U<sup>1</sup> é hidrogênio.

Exemplo de Composto 125: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3, 7 a 22, e 39 a 123, em que  $U^1$  é OH.

Exemplo de Composto 126: O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2, em que o dito composto não é



5 em que  $J^3$  é O ou OH e  $U^2$  é OH ou H.

Exemplo de Composto 127: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 125, em que Z é S.

Exemplo de Composto 128: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 125, em que Z é NH.

10 Exemplo de Composto 129: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 125, em que Z é  $NCH_3$ .

Exemplo de Composto 130: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 125, em que Z é SO.

15 Exemplo de Composto 131: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 125, em que Z é  $SO_2$ .

Exemplo de Composto 132: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 125, em que Z é  $NSO_2CH_3$ .

Exemplo de Composto 133: O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 125, em que Z é  $NCOCH_3$ .

20 Exemplo de Composição:

Uma composição que compreende um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 a 133, em que a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

Exemplos de Medicamentos:

25 Use de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 133 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 compostos 1 a 133 na fabricação de um medicamento para o tratamento de calvície em uma pessoa.

- 5 Um medicamento que compreende um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 a 133, em que a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

Exemplo de Método:

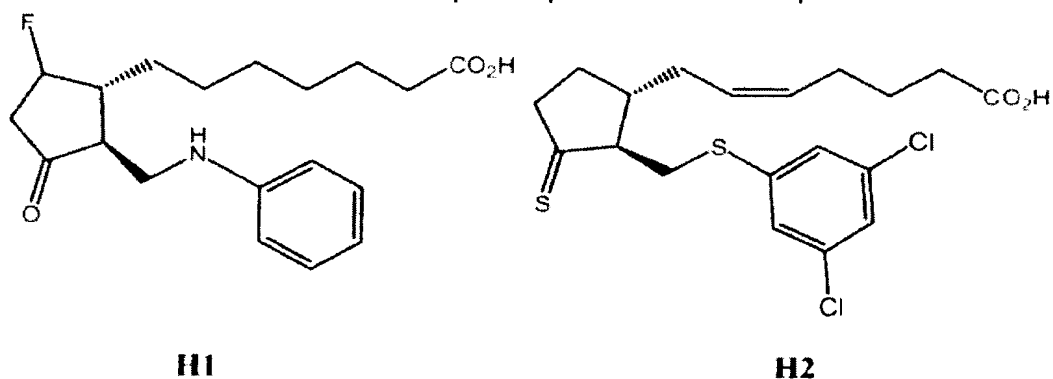
- 10 Um método que compreende administrar um composto conforme definido em qualquer um dos exemplos de composto 1 a 133 a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

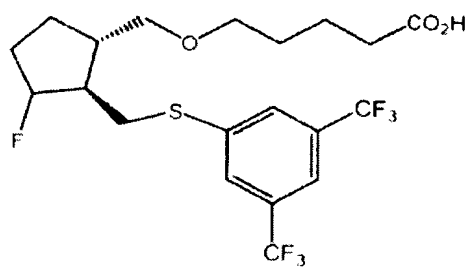
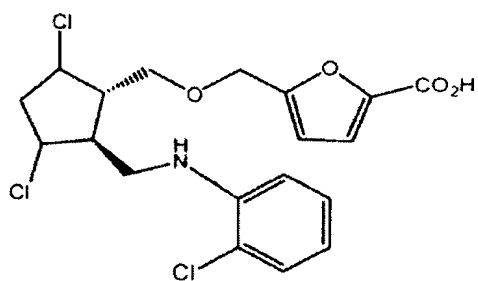
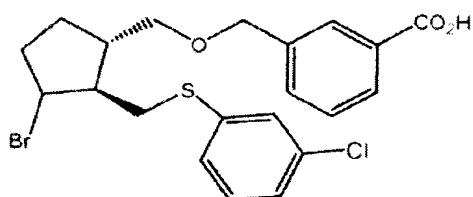
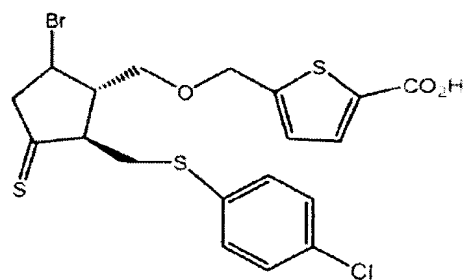
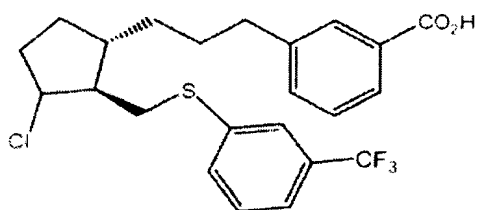
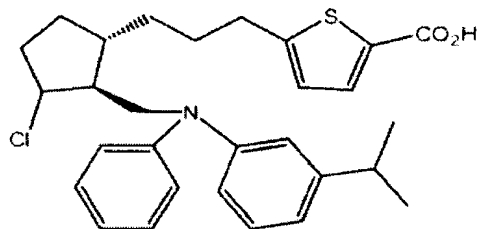
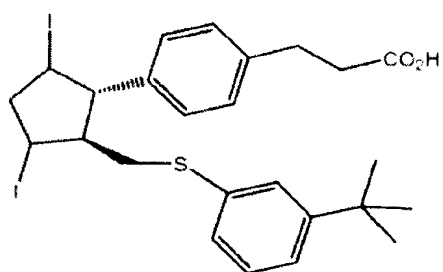
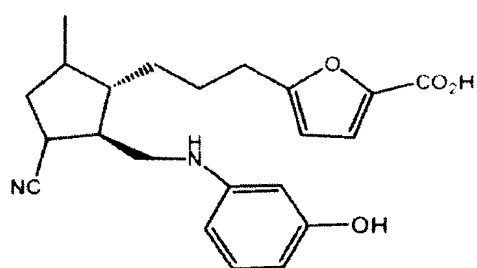
Exemplo de Kit:

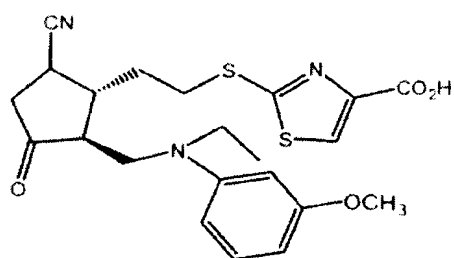
- 15 Um kit que compreende uma composição que contém um composto conforme definido em qualquer um dos exemplos de composto 1 a 133, um recipiente, e instruções para administração da dita composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

"Tratamento", "Tratar", ou qualquer outra forma destas palavras conforme usadas aqui têm como significado o uso na diagnose, mitigação, tratamento, ou prevenção de doença no homem ou em outros animais.

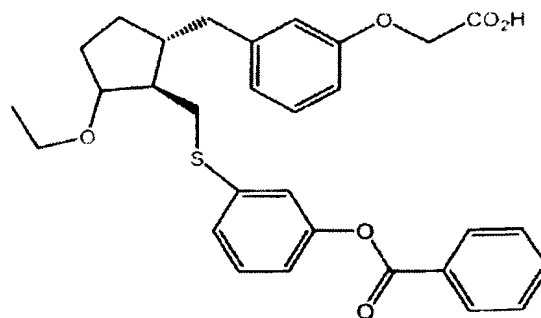
- 20 H1 até H72 são exemplos hipotéticos de compostos úteis



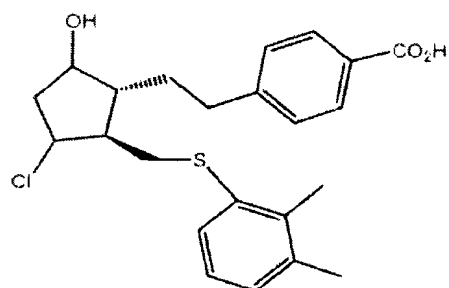
**H3****H4****H5****H6****H7****H8****H9****H10**



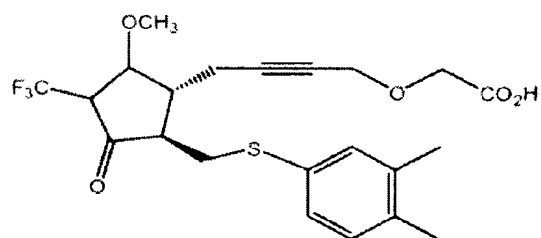
H11



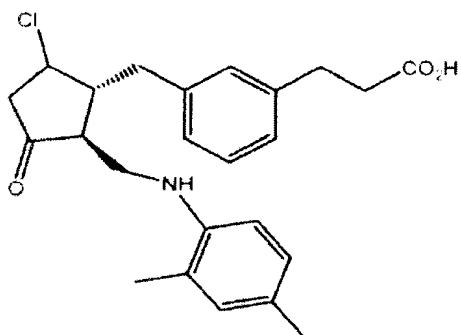
H12



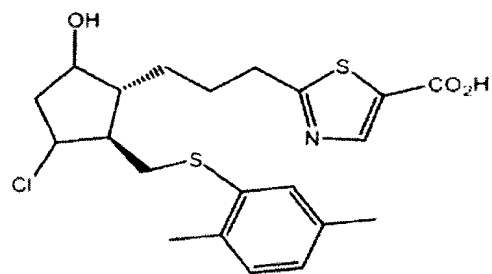
H13



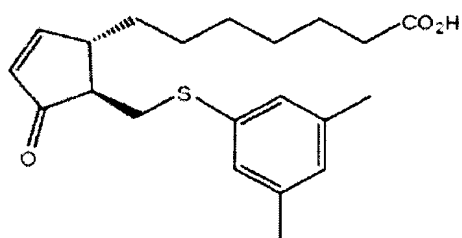
H14



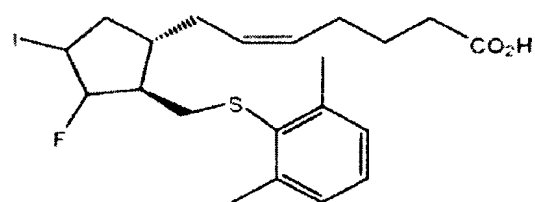
H15



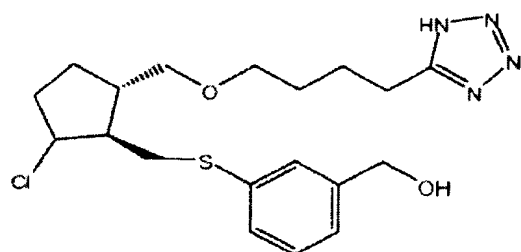
H16



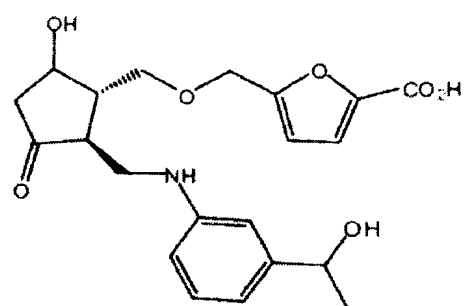
H17



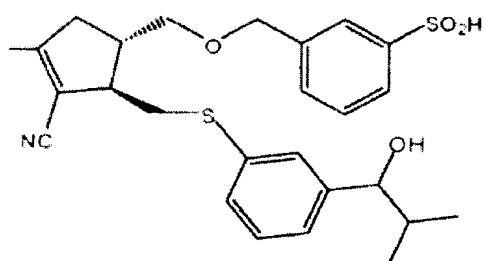
H18



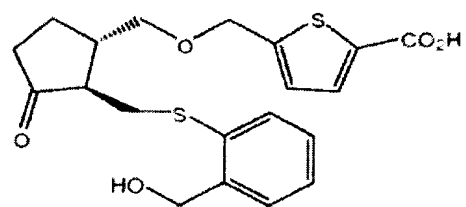
H19



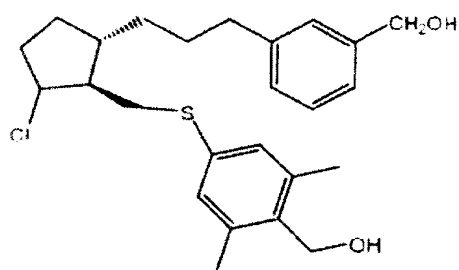
H20



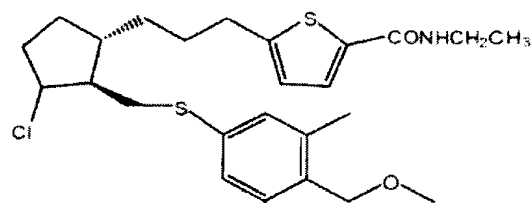
H21



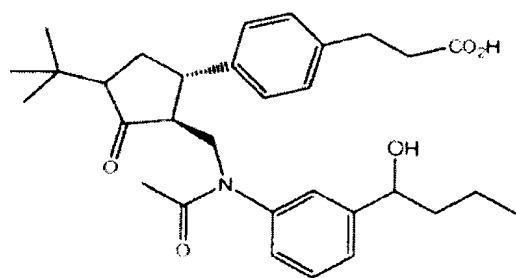
H22



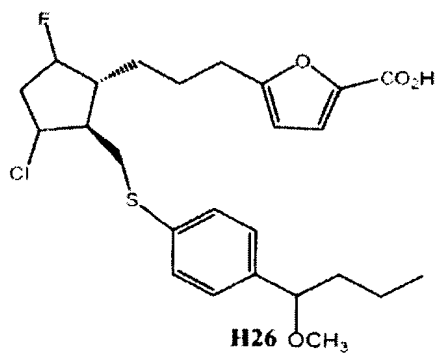
H23



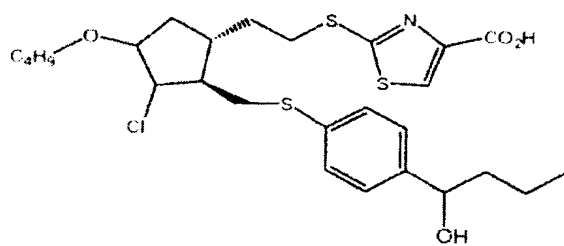
H24



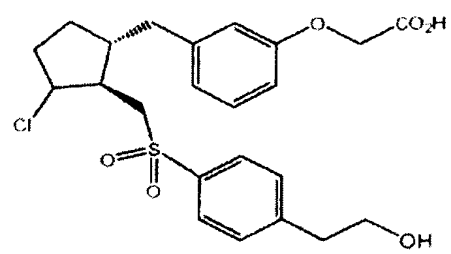
H25



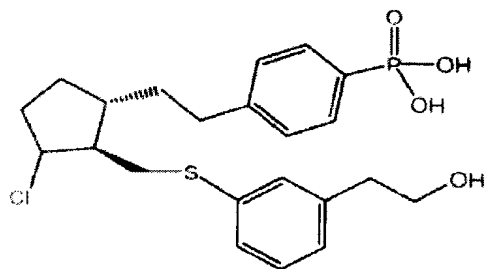
H26



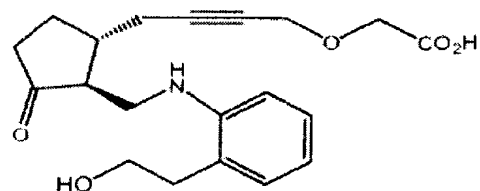
H27



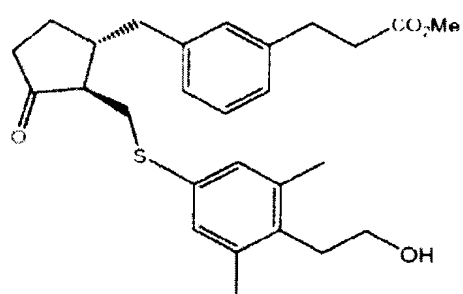
H28



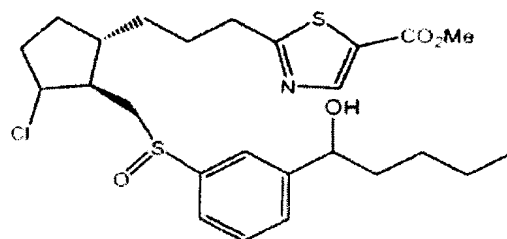
H29



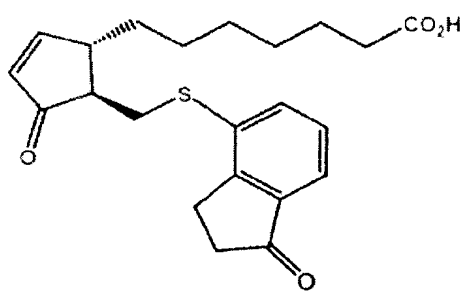
H30



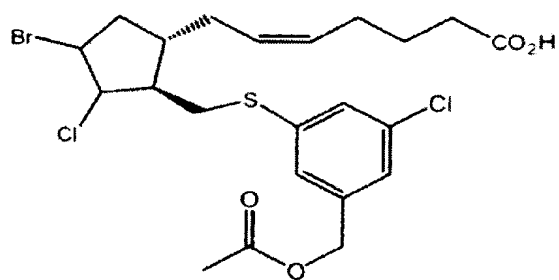
H31



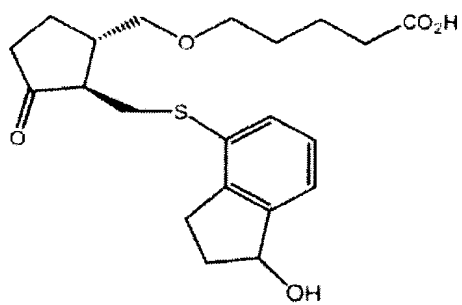
H32



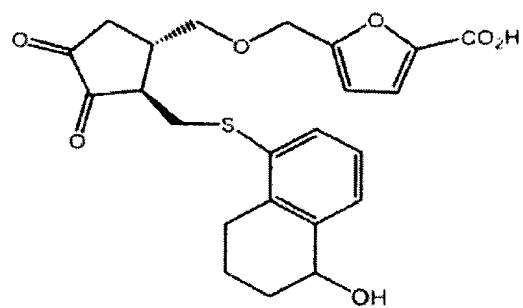
H33



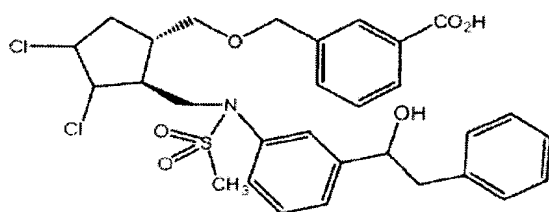
H34



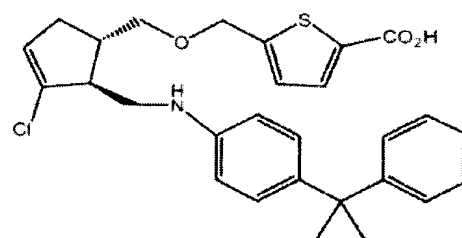
H35



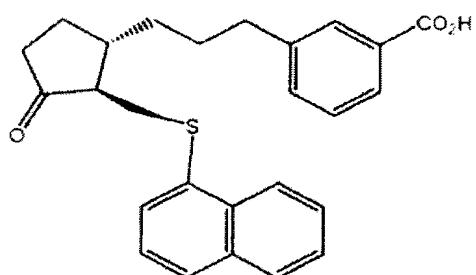
H36



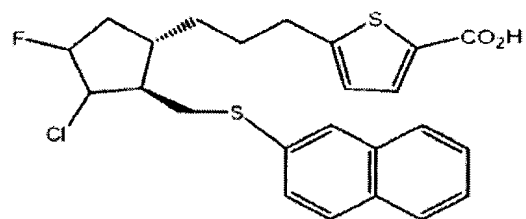
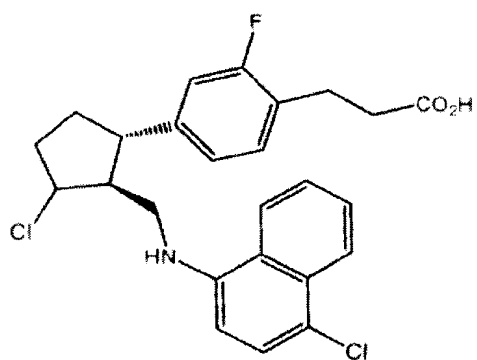
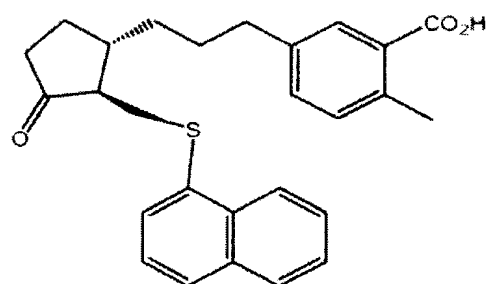
H37



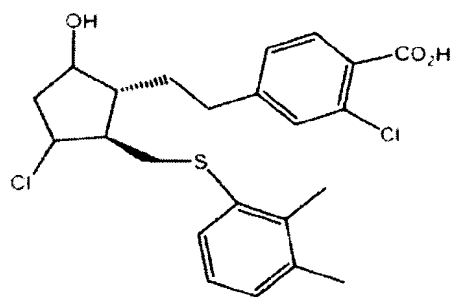
H38



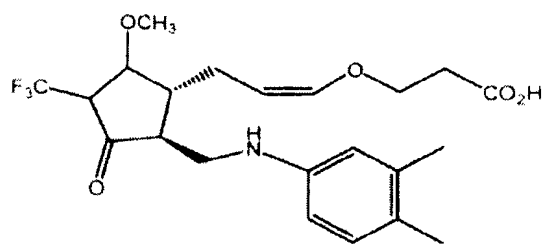
H39

**H40****H41**

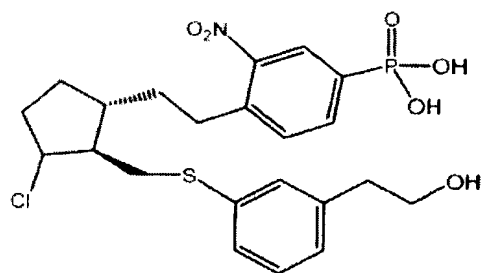
H42



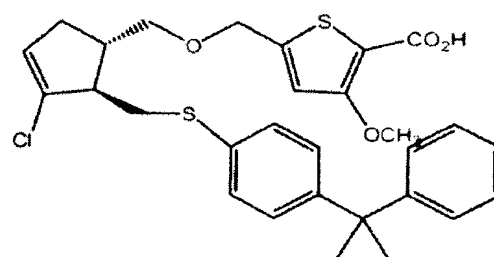
H43



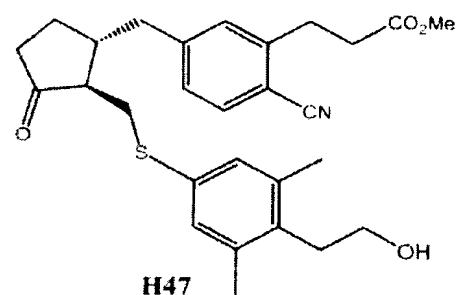
H44



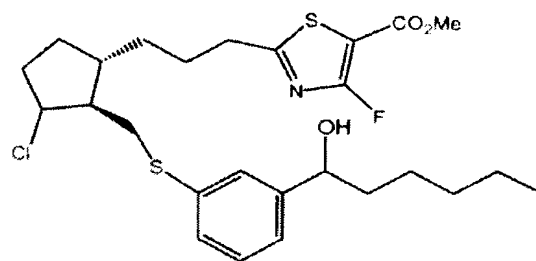
H45



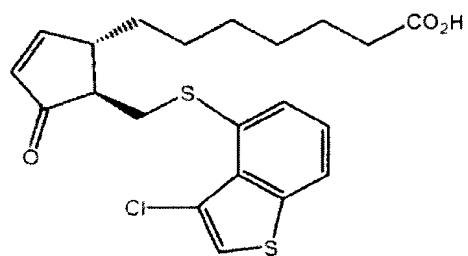
H46



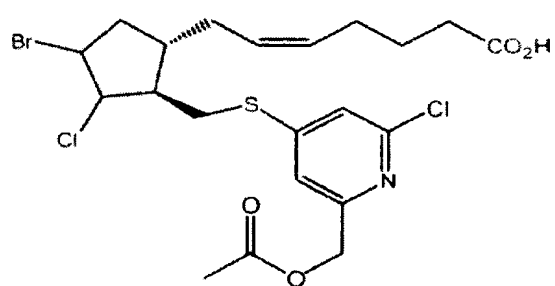
H47



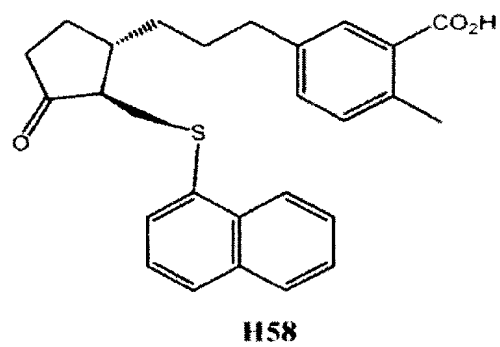
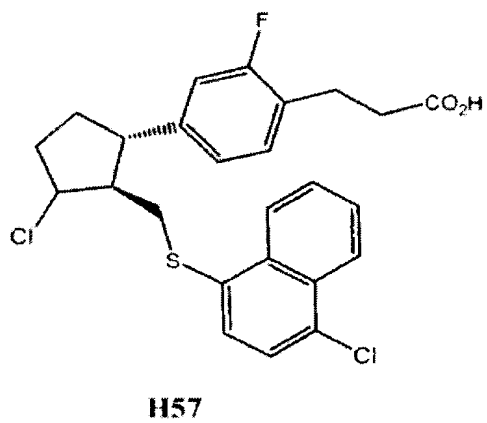
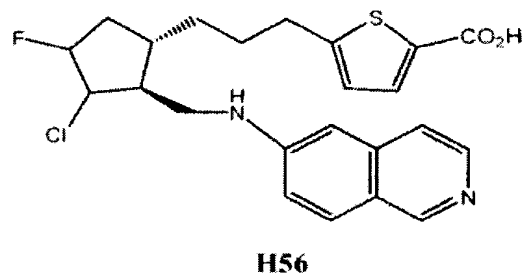
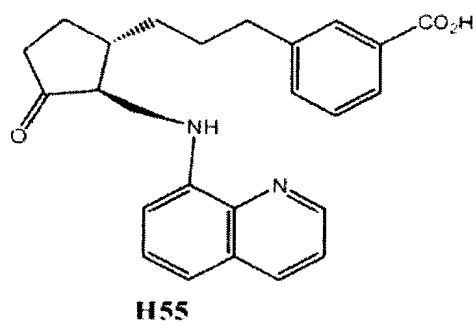
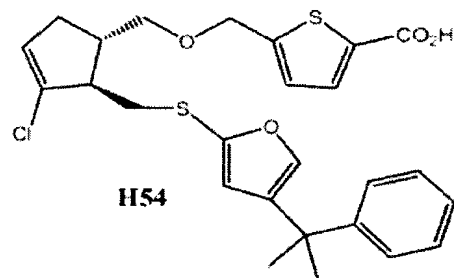
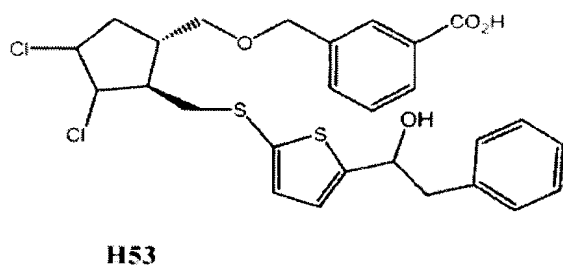
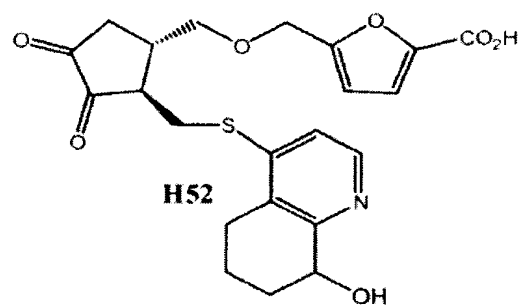
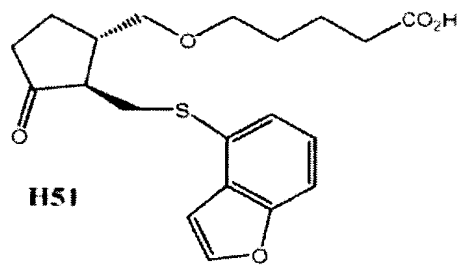
H48



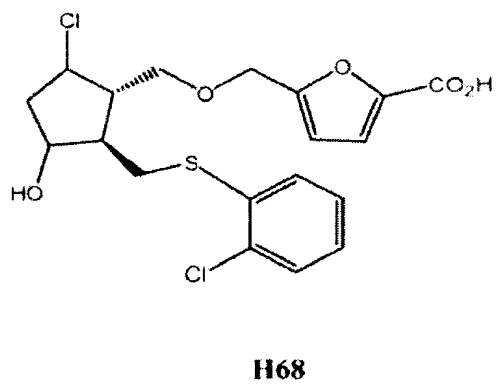
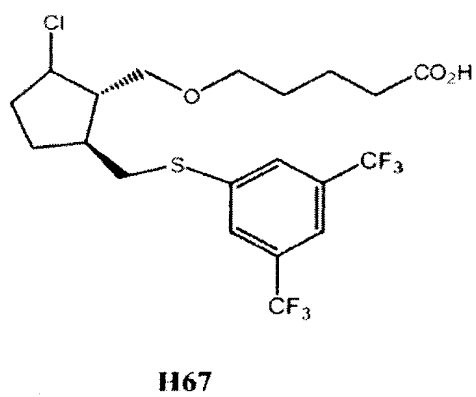
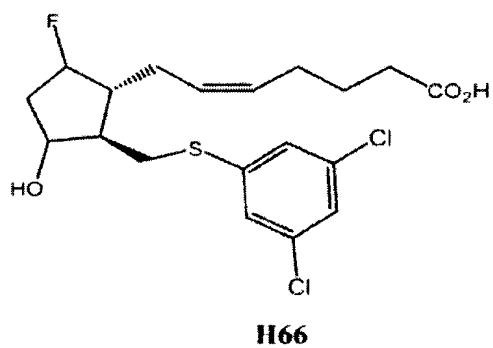
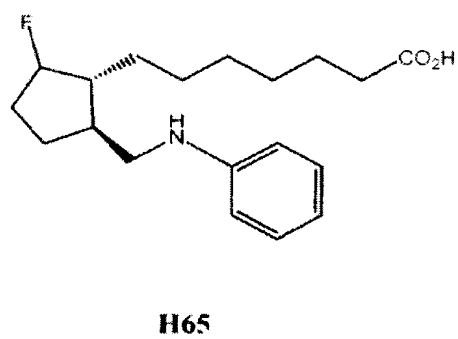
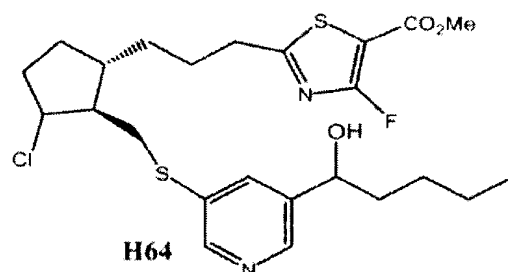
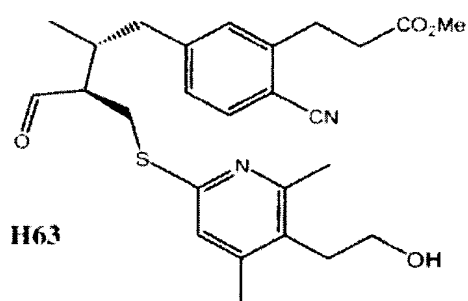
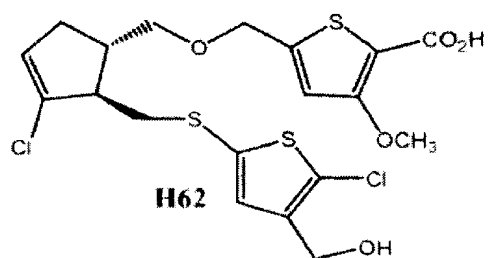
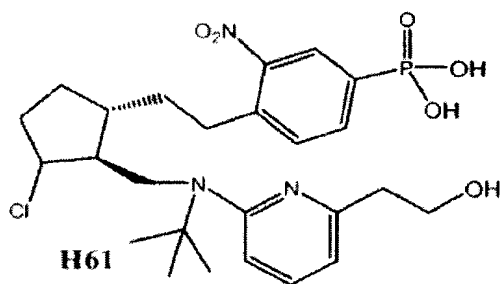
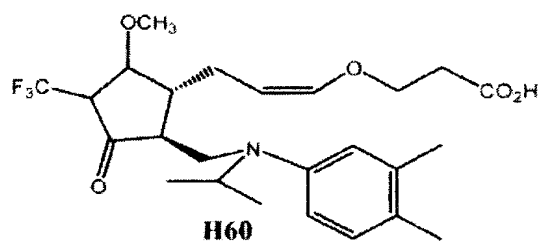
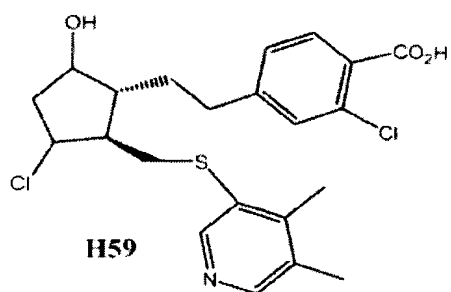
H49

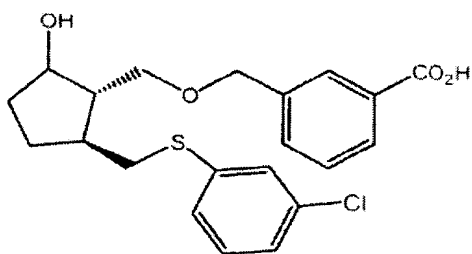
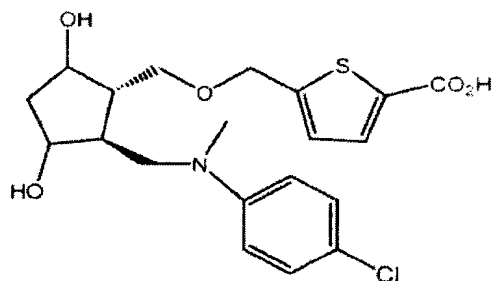
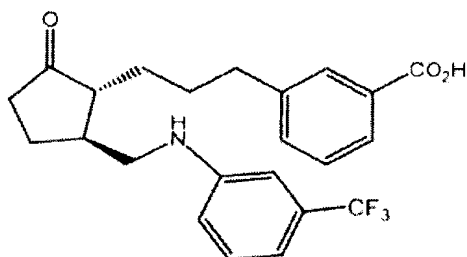
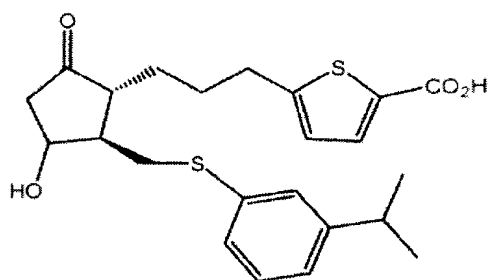


H50

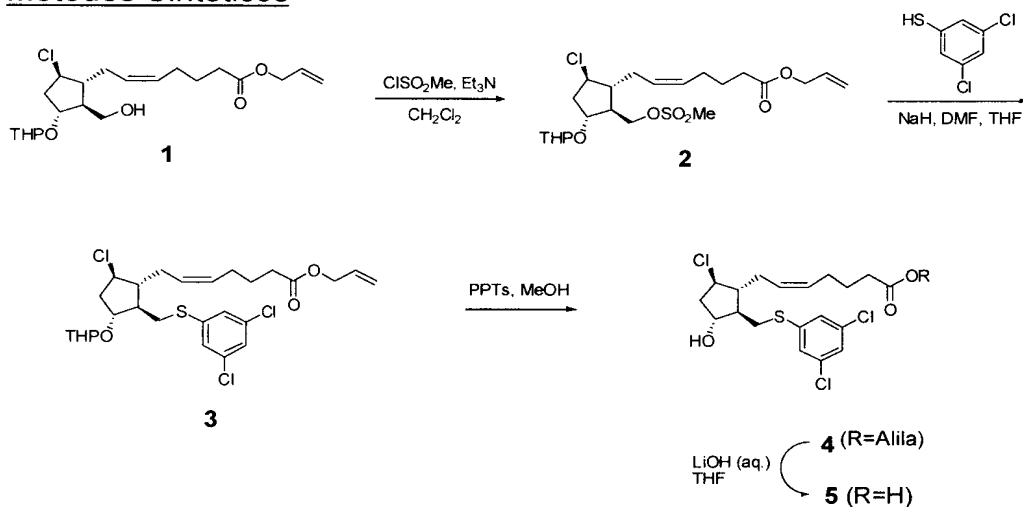






**H69****H70****H71****H72**

### Métodos Sintéticos



### Exemplo Sintético 1

Ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dicloro-fenilsulfanilmetil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (5)

#### Etapa 1: Mesilação de 1 para dar 2

Trietilamina (26  $\mu\text{L}$ , 0,19 mmol) e cloreto de metanossulfonila (12  $\mu\text{L}$ , 0,15 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de éster do ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-hidroximetil-3-(tetraidro-piran-2-

ilóxi)-ciclopentil]-hept-5-enóico (1, vide o Pedido de Patente Provisório US 60/757.696 depositado em 10 de janeiro de 2006, que é aqui incorporado a título de referência; 50 mg, 0,125 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,25 mL) a  $0^\circ\text{C}$ . A mistura reacional foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. Depois de 3 dias na temperatura ambiente, a mistura reacional foi particionada entre  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (5 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados a vácuo para produzir mesilato bruto 2 que foi usado sem posterior purificação.

Etapa 2: Reação 2 para render tiol 3

Uma solução de 3,5-diclorobenzenotiol (78 mg, 0,44 mmol) em DMF (3 mL) foi adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em peso em óleo, 17 mg, 0,43 mmol) em DMF (1 mL) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos à temperatura ambiente, uma solução de mesilato 2 (bruto, ~0,125 mmol) em THF (1,2 mL) foi adicionada. Depois de 1 hora, a mistura reacional foi aquecida a  $35^\circ\text{C}$ . Depois de 18 horas a  $35^\circ\text{C}$ , a mistura reacional foi particionada entre HCl aquoso (0,1 N, 20 mL) e EtOAc (20 mL). As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) e salmoura (15 mL), secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada a vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia instantânea em 40 g de sílica-gel (100% de hexano  $\rightarrow$  100% de EtOAc, gradiente) rendeu 20 mg (29% em duas etapas) de tiol 3.

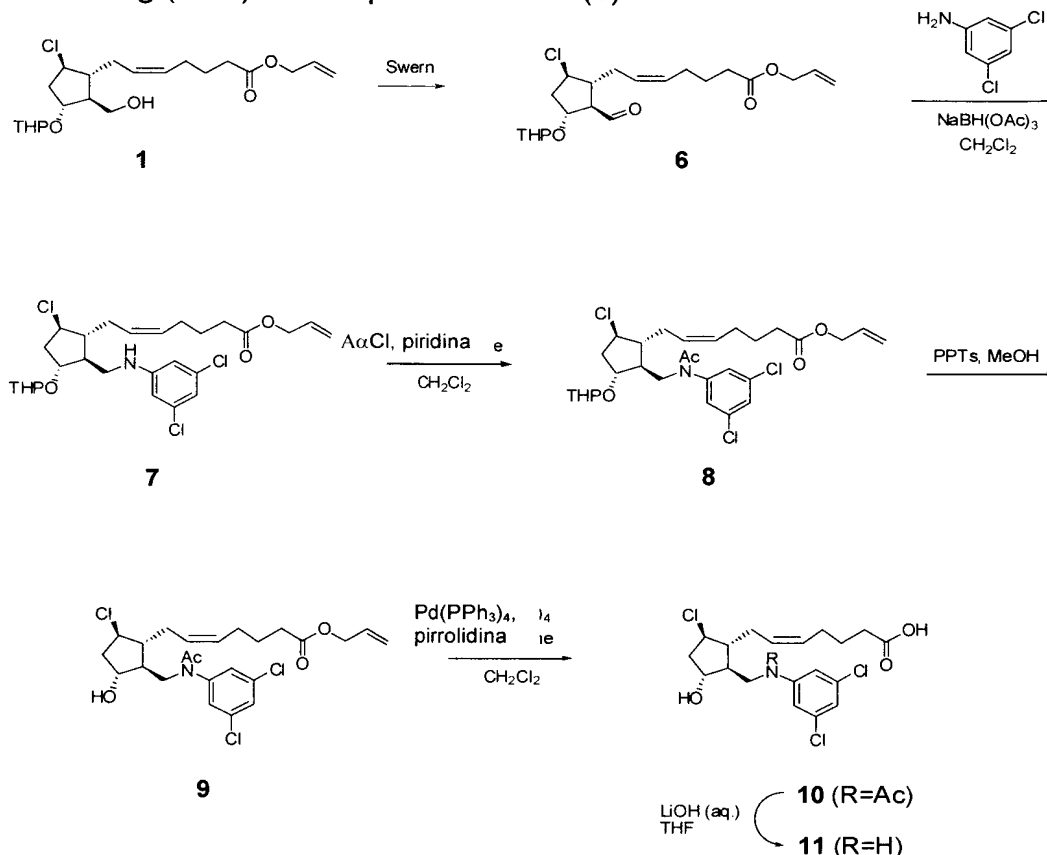
Etapa 3: Desproteção de 3 para dar 4

p-Toluenossulfonato de piridínio (PPTs, 1 mg, 0,004 mmol) foi adicionado a uma solução 3 (20 mg, 0,035 mmol) em metanol (0,35 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi aquecida a  $40^\circ\text{C}$  durante a noite, então resfriada e concentrada a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna instantânea em 4 g de sílica-gel (100% de hexano  $\rightarrow$  100% de EtOAc, gradiente) produziu 11 mg (65%) de álcool 4.

Etapa 4: Saponificação de 4 para dar 5

Hidróxido de lítio (92  $\mu\text{L}$  de uma solução aquosa a 1,0M, 0,092

mmol) foi adicionado a uma solução de éster 4 (11 mg, 0,023 mmol) em THF (0,1 mL). Depois de agitação à temperatura ambiente, a mistura reacional foi particionada entre HCl aquoso (0,1N, 5 mL) e EtOAc (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x5 mL). Os extratos combinados foram secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados a vácuo para render 8 mg (79%) do composto do título (5).



### Exemplo Sintético 2

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-2-[[acetil-(3,5-dicloro-fenil)-amino]-metil]-5-cloro-3-hidróxi-ciclopentil)-hept-5-enóico (10)

10 Etapa 1: Oxidação de 1 para dar 6.

DMSO (47  $\mu\text{L}$ , 0,66 mmol) foi adicionado a uma solução de cloreto de oxalila (26  $\mu\text{L}$ , 0,29 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,25 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ . Depois 15 minutos, uma solução de álcool 1 (125 mg, 0,31 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 mL + 0,5 mL de enxágue) foi adicionada. Depois de 15 minutos, a  $-78^\circ\text{C}$ , trietila-  
mina (272  $\mu\text{L}$ , 1,95 mmol) foi adicionada e a reação foi deixada aquecer para  
15 a temperatura ambiente. Depois de 1 hora, à temperatura ambiente, a mistu-

ra reacional foi particionada entre  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (3 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 mL). Os extratos combinados foram secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna instantânea (30% de EtOAc/hexano) produziu 90 mg (72%) de aldeído 6.

Etapa 2: Aminação por redução para dar 7

3,5-Dicloroanilina (57 mg, 0,35 mmol) foi adicionada a uma solução de aldeído 6 (90 mg, 0,23 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,75 mL) à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, triacetoxiboroidreto de sódio (74 mg, 0,35 mmol) foi adicionado. Depois de 18 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional foi particionada entre  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (5 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna instantânea em 4 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 120 mg de uma mistura inseparável do produto desejado 7 e 3,5-dicloroanilina que foi usada sem posterior purificação.

Etapa 3: Acilação de 7 para dar 8

Piridina (17  $\mu\text{L}$ , 0,21 mmol) e cloreto de acetila (14  $\mu\text{L}$ , 0,20 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de amina impura 7 (~32 mg, ~0,059 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1 mL) a 0°C. A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Depois de 18 horas à temperatura ambiente, a mistura reacional foi particionada entre  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (% mL), secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna instantânea em 4 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 22 mg (64%) de acetato 8.

Etapa 4: Desproteção de 8 para dar 9

PPTs (1 mg, 0,004 mmol) foi adicionado a uma solução de 8 (22 mg, 0,037 mmol) em metanol (0,38 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi aquecida a 40°C durante a noite e concentrada a vácuo.

Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna instantânea em 4 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 19 mg (quant.) de álcool 9.

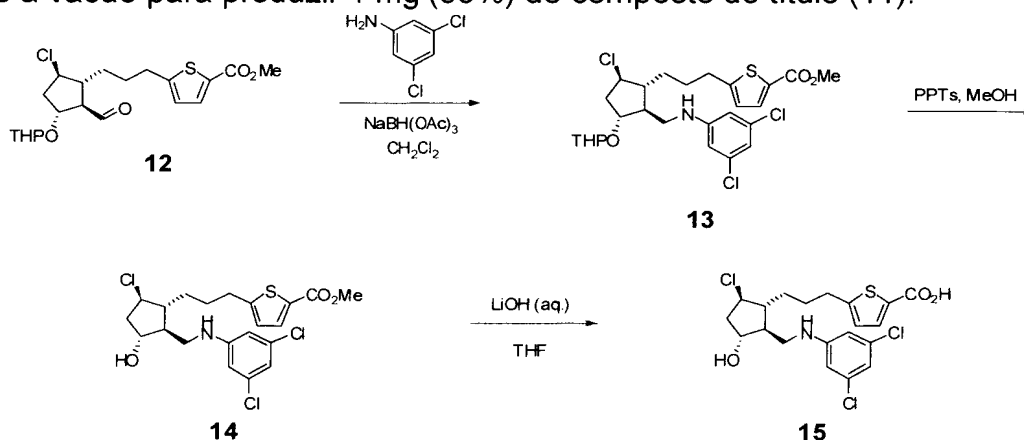
#### Etapa 5: Desproteção de 9 para dar 10

- 5 Pirrolidina (3  $\mu$ L, 0,036 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (2 mg, 0,017 mmol) foram adicionados a uma solução de éster alílico 9 (19 mg, 0,038 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4 mL). Depois de agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura reacional foi particionada entre HCl (1N, 5 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 mL). Os extratos combinados foram secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados sob vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna instantânea em 4 g de sílica-gel (2x, 10% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) produziu 5 mg (29%) do composto do título (10).

#### Exemplo Sintético 3

- 15 Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[(3,5-dicloro-fenilamino)-metil]-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (11)

- Hidróxido de lítio (21  $\mu$ L de uma solução aquosa 1,0M, 0,021 mmol) foi adicionado a uma solução de acetato 10 (2 mg, 0,004 mmol) em THF (0,2 mL). Depois da agitação, por 3 dias à temperatura ambiente, a mistura reacional foi particionada entre HCl aquoso (1,0N, 2 mL) e EtOAc (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 mL). Os extratos combinados foram secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados a vácuo para produzir 1 mg (55%) do composto do título (11).



#### Exemplo Sintético 4

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenilamino)metil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (15)

Etapa 1: Aaminação Redutiva para dar 13

5 Triaceotoxiboroidreto de sódio (132 mg, 0,62 mmol) adicionado em uma porção a uma solução de 3,5-dicloroanilina (101 mg, 0,63 mmol) foi adicionada a uma solução de aldeído 12 (vide Pedido de Patente Provisório US 60/947.904 depositado em 3 de julho de 2007, que é aqui incorporado a título de referência, 130 mg, 0,31 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,1 mL) à temperatura ambiente. Depois de 3 dias à temperatura ambiente, a mistura reacional foi  
10 particionada entre NaHCO<sub>3</sub> aquoso saturado (5 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x10 mL). A fase orgânica combinada foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 12 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 100 mg (57%) do  
15 produto desejado 13.

Etapa 4: Desproteção de 13 para dar 14

PPTs (1 mg, 0,004 mmol) foi adicionado a uma solução 13 (30 mg, 0,053 mmol) em metanol (0,5 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi aquecida a 40°C, por 18 horas, então resfriada e concen-  
20 trada a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 4 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 20 mg (78%) de álcool 14.

Etapa 5: Saponificação de 14 para dar 15

Hidróxido de lítio (0,20 mL de uma solução aquosa a 1,0M, 0,20 mmol) foi  
25 adicionado a uma solução de éster 14 (20 mg, 0,042 mmol) em THF (0,2 mL). Depois de agitação por 40°C, por 18 horas, a mistura reacional foi resfriada e particionada entre HCl aquoso (0,1N, 5 mL) e EtOAc (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x5 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (5 mL), secados (MgSO<sub>4</sub>),  
30 filtrados e concentrados sob vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 4 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 4 mg (21%) do composto do título (15).

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofeniltio)metil)-3-hidroxiciclo-pentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (20)

5                      Trietilamina (25  $\mu$ L, 0,018 mmol) e cloreto de metanossulfonila (11  $\mu$ L, 0,14 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de álcool 16 (vide Pedido de Patente US 11/764.929 depositado em 19 de junho de 2007, que é aqui incorporado a título de referência, 50 mg, 0,12 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,2 mL) a 0°C. A mistura reacional foi deixada aquecer para a temperatura ambiente. Depois de 3 horas, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi dividida entre  $\text{NaHCO}_3$  aquoso saturado (5 mL) e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (5 mL) e salmoura (5 mL), secados ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrados e concentrados a vácuo para produzir mesilato bruto 17, que foi usado sem posterior purificação.

Hidreto de sódio (60% em peso em óleo, 17 mg, 0,42 mmol) foi adicionado a uma solução de 3,5-diclorobenzenotiol (75 mg, 0,42 mmol) em DMF (4 mL) em DMF (1 mL) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos à temperatura ambiente, uma solução de mesilato 17 (bruto, ~0,12 mmol) em THF (1,2 mL) foi adicionada, via seringa, e a mistura reacional foi aquecida a 60°C. Depois de 18 horas a 60°C, a mistura reacional foi resfriada e particionada entre água (10 mL) e EtOAc (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x10 mL). A fase orgânica combi-



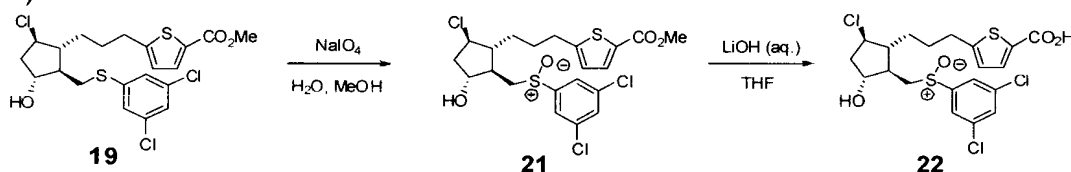
nada foi lavada com salmoura (15 mL), secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 12 de sílica-gel (100% de hexano  $\rightarrow$  100% de EtOAc, gradiente) produziu 10 mg (14% em duas etapas) de tiol 18.

### 5 Etapa 3: Desproteção para dar 19

PPTs (4,3 mg, 0,017 mmol) foi adicionado a uma solução de 18 (10 mg, 0,017 mmol) em metanol (0,17 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi aquecida a 40°C, durante a noite, então resfriada e concentrada a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 4 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 8 mg (94%) de álcool 19.

#### Etapa 4: Saponificação de 19 para dar 20

De acordo com os procedimentos do exemplo 4, etapa 5, éster  
19 (8 mg, 0,016 mmol) foi convertido em 6 mg (77%) do composto do título  
15 (20).



### Exemplo Sintético 6

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenilsulfinil)metil)-3-hidroxi-ciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (22)

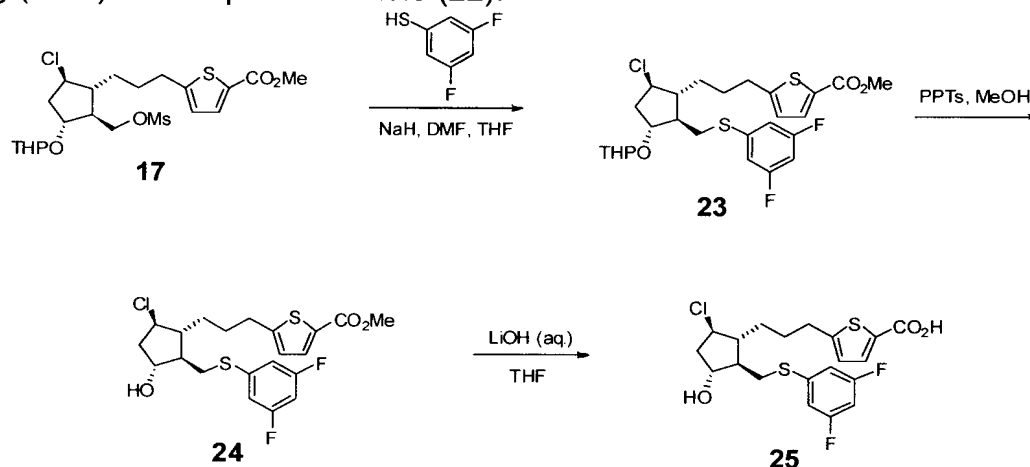
### Etapa 1: Oxidação de 19 para dar 21

20 Uma solução de periodato de sódio (9 mg, 0,042 mmol) em água  
(0,2 mL) foi adicionada a uma solução de tiol 19 (10 mg, 0,020 mmol) em  
MeOH (0,2 mL). Depois de agitação à temperatura ambiente, durante a noi-  
te, a mistura reacional foi secada ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada a vácuo.  
Purificação do resíduo bruto por cromatografia em camada fina em 4 g de  
25 sílica-gel (10% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) produziu 3 mg (29%) de sulfóxido 21.

### Etapa 2: Saponificação de 21 para dar 22

Hidróxido de lítio (0,05 mL de uma solução aquosa 1,0M, 0,05 mmol) foi adicionado a uma solução de éster 21 (3 mg, 0,0059 mmol) em THF (0,05 mL) em um frasco de 3,887 g (dracma) e o frasco foi adaptado

- com um tampa com topo rosqueado. Depois de agitação à temperatura ambiente, por 5 dias, a mistura reacional foi acidificada com HCl aquoso (1,0N, 1 mL) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). A fase orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em camada fina em 4 g de sílica-gel (10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) produziu 1 mg (34%) do composto do título (22).



### Exemplo Sintético 7

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-difluorfeniltio)metil)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (25)

- 10 Etapa 1: Reação I de 17 para dar tiol 23

- Hidreto de sódio (60% em peso em óleo, 115 mg, 2,88 mmols) foi adicionado a uma solução de 3,5-difluorbenzenotiol (421 mg, 2,88 mmols) em DMF (20 mL) à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos à temperatura ambiente, uma solução de mesilato 17 (bruto, preparado de 16 (300 mg, 0,72 mmol) de acordo com os procedimentos do exemplo 5, etapa 1, (~0,72 mmol) em THF (7,2 mL) foi adicionada via seringa e a mistura reacional foi aquecida a 40°C. Depois de 3 dias a 40°C, a mistura reacional foi resfriada e particionada entre HCl aquoso (1,0N, 10 mL) e EtOAc (50 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2x10 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL), seca-da (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada a vácuo para produzir tiol bruto 23, que foi usado sem posterior purificação.

Etapa 2: Desproteção de 23 para dar 24

PPTs (18 mg, 0,072 mmol) foi adicionada a uma solução de tiol 23 (bruto, ~0,72 mmol) em metanol (24 mL) à temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi aquecida a 40°C, durante a noite, então resfriada e concentrada sob vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 12 g de sílica-gel (100% de hexano→ 100% de EtOAc, gradiente) produziu 7 mg (2%) de álcool puro 24 e 125 mg de 24 contaminados com impureza.

Etapas 3: Saponificação de 24 para dar 25

Éster 24 (7 mg, 0,015 mmol) foi convertido em 4 mg (59%) do composto do título (25) de acordo com os procedimentos do exemplo 4, etapa 5, com as seguintes modificações: a extração foi efetuada com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> em vez de EtOAc e o gradiente de cromatografia era CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> →10% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

A cadeia- $\alpha$  A pode ser modificada pelos seguintes procedimentos ou adaptando os procedimentos encontrados no Pedido de Patente US 11/764.929 depositado em 19 de junho de 2007, que é expressamente aqui incorporado a título de referência, em que um análogo da lactona Corey é usada como o precursor para uma reação de Wittig para instalar todos os átomos da cadeia- $\alpha$ ; outras reações de Wittig e a preparação dos fosfonatos exigidos estão descritos em *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1994, 58, 138-148, e *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1994, 59, 2533-2544. Alternativamente, o intermediário análogo de lactona Corey pode ser reduzido ao álcool primário correspondente, que pode ser manipulado por métodos conhecidos da técnica para compostos contendo um heteroátomo na 5ª (por alquilação do álcool ou do derivado tiol), 4ª (alongamento da cadeia de um átomo (por exemplo, por homologação via o aldeído correspondente)) ou 6ª (por encurtamento da cadeia por um átomo (por exemplo, por ozonólise de um éter enólico derivado do aldeído correspondente)) átomo do ácido-terminal.

Diferentes substituintes J<sup>1</sup>, J<sup>2</sup>, e U<sup>1</sup> podem ser obtidos seguindo ou adaptando-se os procedimentos encontrados nos seguintes documentos, todos os quais estão expressamente aqui incorporados a título de referência; Pedido de Patente US 11/764.929; Pedido de Patente US 11/738.307, depositado em 20 de abril de 2007;

Pedido de Patente US 11/690.678, depositado em 23 de maio de 2007;  
Pedido de Patente US 11/742.987, depositado em 1 de maio de 2007; e  
Pedido de Patente US 11/747.478, depositado em 11 de maio de 2007.

5       Análogos de 3,5-dicloroanilina podem ser obtidos comercialmente, ou preparados de compostos de nitroarila comercialmente disponíveis por redução. Outras aminas aromáticas (ou heteroarômicas) podem ser preparadas do halogeneto de arila (ou de heteroarila correspondente ou sulfonato usando-se benzofenona imina e os seguintes ou adaptando os procedimentos descritos por Buchwald, et al. (por exemplo *J. Org. Chem.* 2006, 71, 430-  
10   433 e *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6367-6370). Alternativamente, a fração hidroximetila intermediária (em compostos tais como 1 e seus análogos) pode ser convertida na amina primária correspondente. Essa amina pode ser então arilada (ou heteroarilada) via o procedimento de Buchwald descrito acima.

15       Análogos de 3,5-diclorobenzenotiol podem ser obtidos comercialmente. Outros sulfetos aromáticos (ou heteroarômicos) podem ser preparados do halogeneto ou sulfonato de arila (ou de heteroarila) correspondente e silil-SH ou análogo de alquil-SH (seguido por dessilação ou delaquilação para dar o tiol requerido) seguindo ou adaptando os procedimentos descritos  
20   por Buchwald (por exemplo *Tetrahedron* 2004, 60, 7397-7403) e Hartwig (por exemplo *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2180-2181). Alternativamente, a substituição aromática heterofílica de NaSH com um halogeneto de arila ou de heteroarila apropriado pode ser obtida por adaptação de métodos conhecidos da técnica (por exemplo, vide Peach, em Patai, "The Chemistry of the  
25   Thiol Group," pt. 2, pp 735-744, Wiley, New York, 1974). Em uma outra abordagem alternativa, o intermediário de fração hidroximetila (em compostos tais como 1 e análogos) pode ser convertido ao tiol correspondente (por exemplo, via um intermediário de sulfonato reagindo com tioacetato de sódio, seguido por desacilação). Esse tiol pode ser então arilado (ou heteroarilado)  
30   sobre enxofre usando um halogeneto ou sulfonato de arila (ou heteroarila) apropriado (vide referências a Buchwald e Hartwig acima).

Oxidação do átomo de enxofre para o sulfóxido ou para o análo-

go de sulfona pode ser prontamente efetuada por métodos conhecidos da técnica.

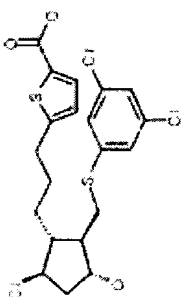
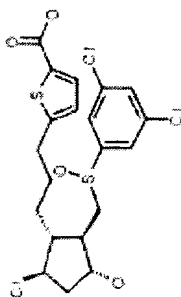
5                   Acredita-se que os compostos descritos aqui sejam agonistas de prostaglandina EP<sub>2</sub> seletivos, e assim são úteis para o tratamento de glaucoma, hipertensão ocular, e outras doenças ou condições.

Teste *in vitro*

                  O Pedido de Patente US 11/553-143 depositado em 26 de outubro de 2006, aqui incorporado a título de referência, descreve os métodos usados aqui para obter os dados *in vitro* na Tabela abaixo.



Teste *In vitro*

Estrutura	Dados de EP2			Dados de EP2		Outros Receptores (EC50 em nM)					
	59	0,11	0,3	>10000	828	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	101	0,4	12		>10000	NA	NA	4209	NA	NA	NA
	850	1,3	9	>10000	2332	NA	NA	NA	NA	NA	

### Exemplos *in vivo*

A Patente US 7.091.231 descreve os métodos usados para estes testes *in vivo*.

#### Exemplo 1 *in vivo*

5                   Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofeniltio)metil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (20) foi testado em cachorros normotensivos a 0,01%, dosagem uma vez diariamente por 5 dias. O de-  
créscimo da pressão máxima intraocular (IOP) da linha de base era de 0,84  
kPa (6,3 mmHg) (35%) em 6 horas; o valor de hiperemia de superfície ocular  
10 máxima (OSH) foi de 1,7 em 52 horas.

#### Exemplo 2 *in vivo*

A composição e o regime de dosagem do exemplo 1 *in vivo* fo-  
ram também testados em macacos hipertensivos induzidos por laser, usan-  
do uma dose diária única. A 0,1%, a IOP máxima da linha de base era 1,85  
15 kPa (13,8 mmHg) (40%) em 24 horas.

#### Exemplo 3 *in vivo*

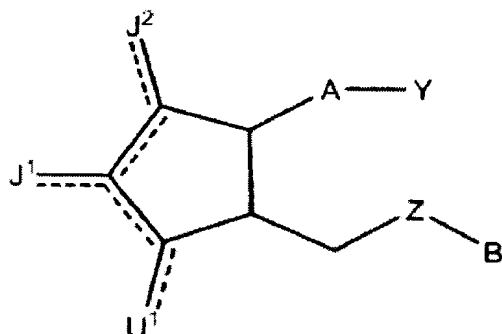
A composição e o regime de dosagem do exemplo 1 *in vivo* po-  
dem ser também usados para reduzir a IOP em seres humanos.

A descrição acima detalha métodos e composições específicos  
20 que podem ser empregados para realizar a invenção. Contudo, está claro  
para aquele com conhecimento ordinário da técnica que outros compostos  
com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados de  
modo análogo, e que os compostos descritos podem ser também obtidos de  
diferentes compostos de partida via reações químicas diferentes. Similar-  
25 mente, as composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e  
usadas com o resultado substancialmente igual. Assim, embora o acima  
possa aparecer detalhadamente no texto, ele não deve ser interpretado co-  
mo limitativo do escopo total; mais exatamente, o âmbito da presente inven-  
ção é para ser ditado somente pela interpretação legal das reivindicações.



## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;

em que a linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

5 Y é um grupo funcional ácido orgânico, ou uma amida ou éster deste, que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter deste que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

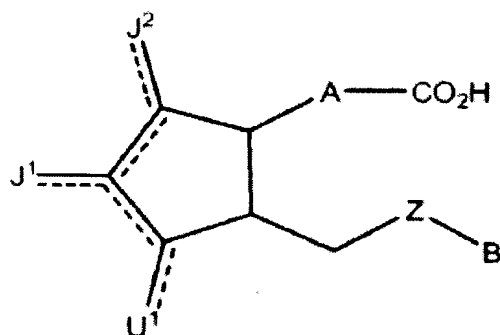
A é  $-(CH_2)_6-$ ,  $cis-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ , em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e em que um  $CH_2$  pode ser substituído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

U¹ é independentemente hidrogênio; OH; O; S; F; Cl; Br; I; CN; ou O-alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

15 J¹ e J² são independentemente hidrogênio; F; Cl; Br; I; O; OH; CN; ou 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; ou  $CF_3$ ;

Z é S, SO,  $SO_2$ , NR, NCOR, ou  $NSO_2R$ , em que R é H ou  $C_{1-6}$  hidrocarbila, e B é arila ou heteroarila.

20 2. Composto, caracterizado pelo fato de que é um ácido carboxílico ou um bioisoéster deste, em que o dito ácido carboxílico tem uma estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;  
em que uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

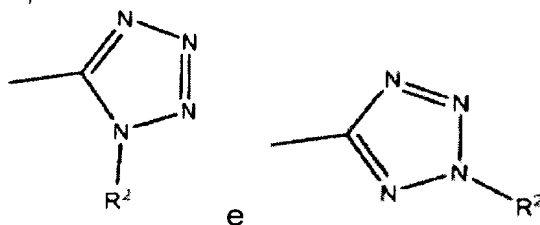
A é  $-(CH_2)_6$ ,  $cis-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ , ou  $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ , em que 1 ou 2  
5 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é  $-(CH_2)_m-Ar-$   
 $(CH_2)_o-$ , em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1,  
2, 3, ou 4, e em que um  $CH_2$  pode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

U<sup>1</sup> é independentemente hidrogênio; OH; O; S; F; Cl; Br; I; CN; ou O-alquila  
tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

10 J<sup>1</sup> e J<sup>2</sup> são independentemente hidrogênio; F; Cl; Br; I; O; OH; CN; ou 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; ou CF<sub>3</sub>;

Z é S, SO, SO<sub>2</sub>, NR, NCOR, ou NSO<sub>2</sub>R, em que R é H ou C<sub>1-6</sub> hidrocarbila, e  
B é arila ou heteroarila.

15 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
pelo fato de que Y é selecionado de CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, CON(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>, CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), CH<sub>2</sub>OH, P(O)(OH)<sub>2</sub>, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>,  
SO<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>2</sup>,



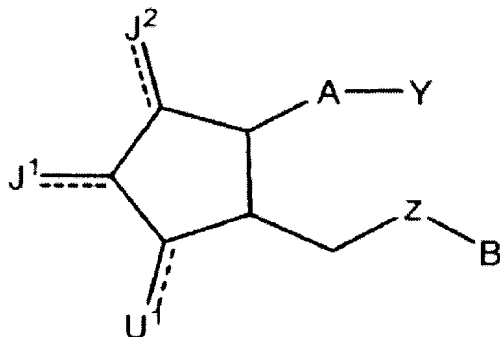
em que R<sup>2</sup> é independentemente H, C<sub>1-6</sub> alquila, fenila não-substituída, ou  
20 bifenila não-substituída.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado

pelo fato de que B é fenila substituída ou não-substituída ou piridinila substituída ou não-substituída.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que B é substituído ou fenila.

5 6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que B é fenila tendo de 0 a 4 substituintes independentemente selecionados de F, Cl, Br, C<sub>1-3</sub> alquila, e C<sub>1-3</sub> alcóxi.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que A é (Z)-6-hex-4-enila.

15 10. Compostos, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que U¹ é OH.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que J¹ é hidrogênio.

20 12. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que J² é Cl.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Z é S.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Z é SO.

25 15. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Z é NH.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que Z é  $\text{NCOCH}_3$ .

17. Composto, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que  $J^1$  é hidrogênio;  $U^1$  e  $J^2$  são independentemente selecionados de F, Cl, e OH; e Z é S, SO, NH, ou NCOR.

18. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para reduzir a pressão intraocular em um mamífero.

19. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratar glaucoma em um mamífero.

20. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para a redução da pressão intraocular ou o tratamento de glaucoma em um mamífero.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS TERAPÊUTICOS, BEM COMO USO DOS MESMOS"**.

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula; métodos terapêuticos, composições, e medicamentos relacionados a estes são também descritos.