



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

(21) PI 0715816-5 A2



(22) Data de Depósito: 09/08/2007
(43) Data da Publicação: 23/07/2013
(RPI 2220)

(51) Int.Cl.:
C07D 231/08
C07D 231/22
C07D 409/06
A61K 31/4155
A61P 27/06
A61P 17/14

(54) Título: DERIVADOS DE N-ARIL OU N-HETEROARIL PIRAZOLIDINA E PIRAZOLIDINONA TERAPÊUTICOS

(57) Resumo: Patente de Invenção: "DERIVADOS DE N-ARIL OU N-HETEROARIL PIRAZOLDINA E PIRAZOLIDINONA TERAPÊUTICOS". Um composto que possui uma estrutura e processos, composições e medicamentos terapêuticos relacionados ao mesmo são divulgados aqui.

(30) Prioridade Unionista: 10/08/2006 US 60/821,994

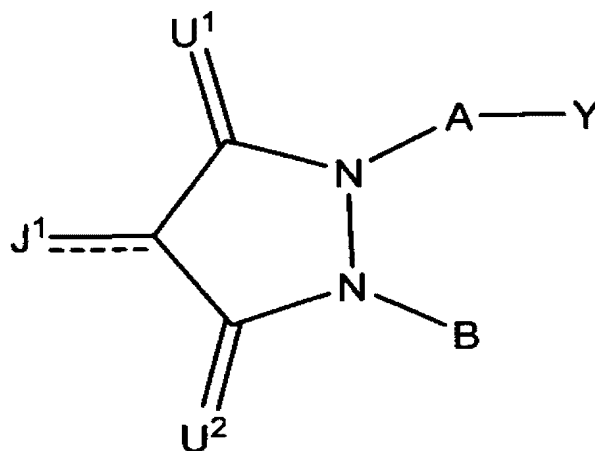
(73) Titular(es): Allergan, Inc

(72) Inventor(es): Danny T. Dinh, David W. Old

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007075550 de 09/08/2007

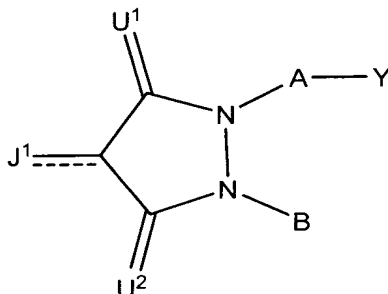
(87) Publicação Internacional: WO 2008/021933de 21/02/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE N-ARIL OU N-HETEROARIL PIRAZOLIDINA E PIRAZOLIDINONA TERAPÊUTICOS**".

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

5 É descrito aqui um composto que possui uma estrutura



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

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

10 Y é um grupo funcional de ácido orgânico ou uma amida ou um éster do mesmo que compreende até 14 átomos de carbono; ou

Y é hidroximetila ou um éter do mesmo que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

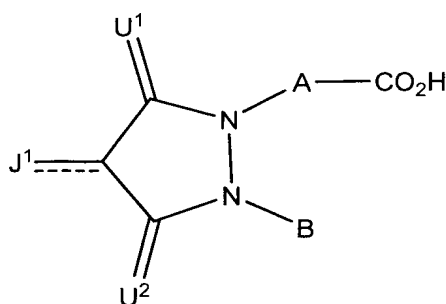
15 A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4 e em que 1 $-CH_2-$ pode ser substituído por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

U¹ e U² são independentemente hidrogênio, O ou S;

20 J¹ é H; O; OH; O-alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN; ou CF₃; e

B é arila substituído ou heteroarila substituído.

25 Também é descrito aqui um ácido carboxílico ou um bioisostéreo do mesmo, o dito ácido carboxílico possuindo uma estrutura



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

em que uma linha pontilhada representa a presença ou a 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 1 $-CH_2-$ pode ser substituído por S ou O e 1 $-CH_2-CH_2-$ pode ser substituído por $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$;

U^1 e U^2 são independentemente hidrogênio, O ou S;

J^1 é H; O; OH; O-alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN; ou CF_3 ; e

B é arila substituído ou heteroarila substituído.

"Bioisosteres are substituents or groups that have chemical or physical similarities and which produce broadly similar biological properties." Silverman, Richard B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2ª Edição, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, p. 29.

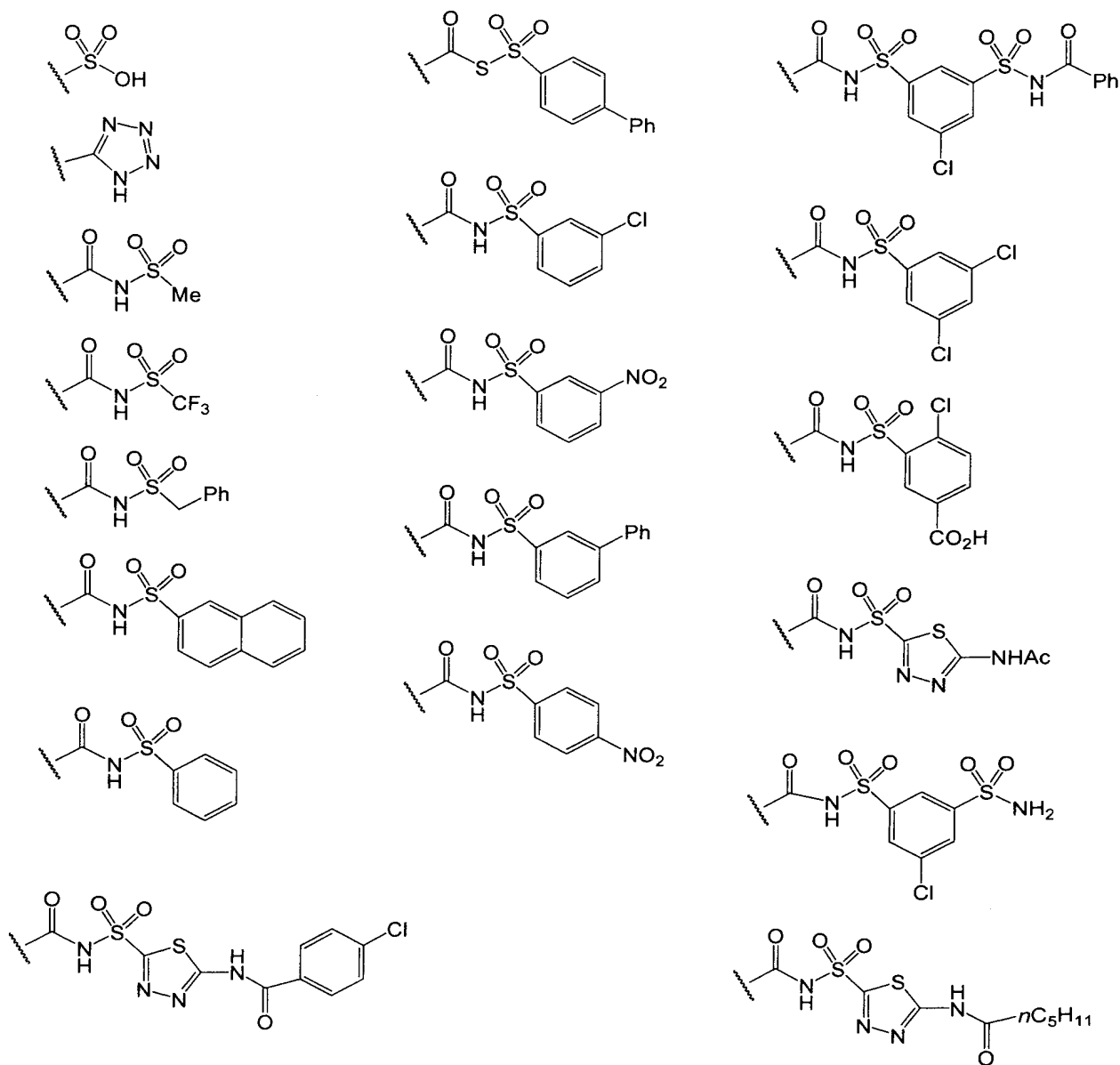
Embora não seja pretendido que sejam limitantes, os grupos funcionais de ácidos orgânicos são bioisósteres dos ácidos carboxílicos. Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ácido em uma molécula orgânica. Embora não seja pretendido que sejam limitantes, os grupos funcionais de ácidos orgânicos podem compreender um óxido de carbono, enxofre ou fosforoso. Assim, embora não seja pretendido limitar o âmbito da invenção de forma alguma, em certos compostos Y é um grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfônico ou ácido fosfônico.

Adicionalmente, uma amida ou um éster de um dos ácidos orgânicos mencionados anteriormente compreendendo até 14 átomos de carbono também é considerado. Em um éster, uma porção hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo, CO_2Me , CO_2Et etc.

Em uma amida, um grupo amina substitui um OH do ácido. Os exemplos de amidas 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 R^2 é independentemente H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, fenila ou bifenila. Porções tal como $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ são também amidas do ácido carboxílico apesar do fato de que também podem ser considerados como sendo amidas do ácido sulfônico $\text{R}^2\text{-SO}_3\text{H}$. As amidas a seguir são também especificamente consideradas, CONSO_2 -bifenila, CONSO_2 -fenila, CONSO_2 -heteroarila e CONSO_2 -naftila. A bifenila, a fenila, a heteroarila ou a naftila podem ser substituídos ou não substituídos.

Han e outros (Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 3487-3490) mostraram recentemente que os grupos mostrados a seguir são bioisósteres adequados para um ácido carboxílico. A atividade dos compostos com estes grupos na inibição da NS3 protease do HCV era comparável a ou superior a de compostos similares em que o grupo é substituído por CO_2H . Assim, Y poderia ser qualquer grupo representado a seguir.

Bioisósteres do ácido carboxílico de acordo com Han e outros



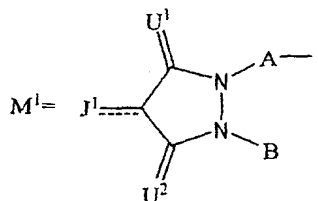
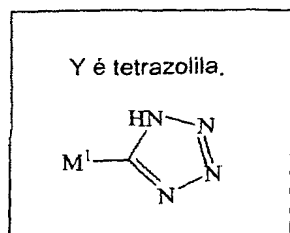
Embora não seja pretendido limitar o âmbito da invenção de forma alguma, Y pode também ser hidroximetila ou um éter do mesmo que compreende até 14 átomos de carbono. Um éter é um grupo funcional em que um hidrogênio de um hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ etc. Estes grupos são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

"Até 14 átomos de carbono" significa que a porção Y inteira, incluindo o carbono carbonila de um éster ou uma amida de ácido carboxílico

e ambos os átomos de carbono no $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}$ de um éter possui 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono.

Finalmente, embora não seja pretendido limitar o âmbito da invenção de forma alguma, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila.

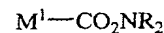
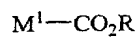
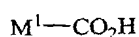
- 5 Embora não seja pretendido que sejam limitantes, os exemplos de compostos que possuem o Y identificado são representados a seguir. Nestes exemplos R é H ou hidrocarbila, sujeito às restrições definidas aqui. Cada estrutura a seguir representa uma modalidade específica que é considerada individualmente, assim como sais e pró-fármacos farmaceuticamente
- 10 aceitáveis de compostos que são representados pelas estruturas. Entretanto, são possíveis outros exemplos que podem não se encaixar dentro do âmbito das estruturas mostradas a seguir.



Ácidos Orgânicos

Ésteres

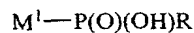
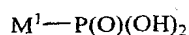
Amidas



Ácido Carboxílico

Éster do Ácido Carboxílico

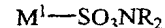
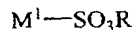
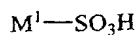
Amida do Ácido Carboxílico



Ácido Fosfônico

Éster do Ácido Fosfônico

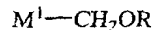
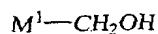
Amida do Ácido Fosfônico



Sulfonic Acid

Éster do Ácido Sulfônico

Amida do Ácido Sulfônico

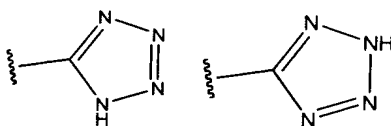


Y é hidroximetila

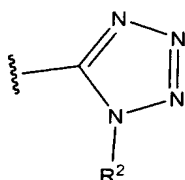
Éter

Um grupo funcional tetrazolila é um outro bioisóstere de um áci-

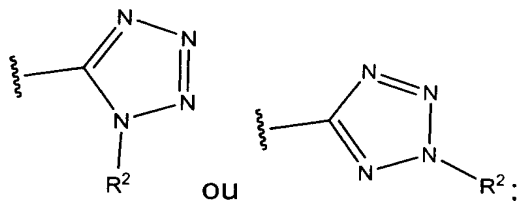
do carboxílico. Um grupo funcional tetrazolila não substituído possui duas formas tautoméricas, que podem ser rapidamente interconvertidas em meios aquosos ou biológicos e são assim equivalentes uma a outra. Estes tautômeros são mostrados a seguir.



- 5 Adicionalmente, se R^2 for C_1 - C_6 alquila, fenila ou bifenila, outras formas isoméricas do grupo funcional tetrazolila, tal como a mostrada a seguir, são também possíveis, tetrazolila não substituída e substituída por hidrocarbila até C_{12} são consideradas como estando dentro do âmbito do termo "tetrazolila".



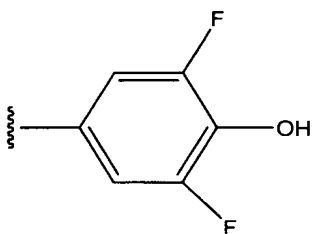
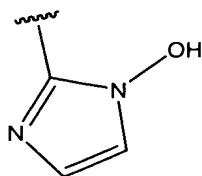
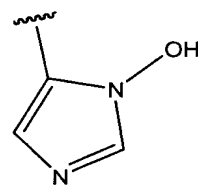
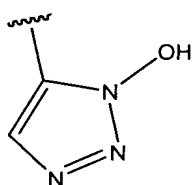
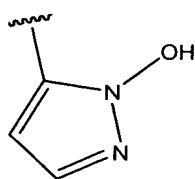
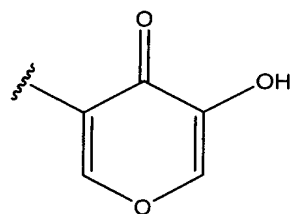
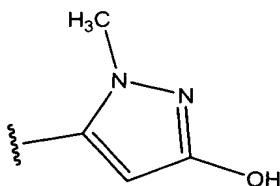
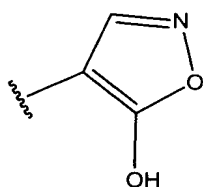
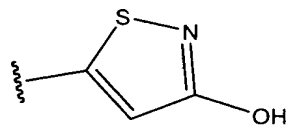
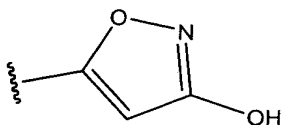
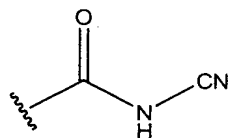
- 10 Embora não seja pretendido limitar o âmbito da invenção de forma alguma, em uma modalidade, Y é CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



- em que R^2 é independentemente H, C_1 - C_6 alquila, fenila não substituído ou bifenila não substituído.
- 15

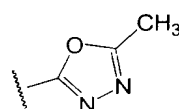
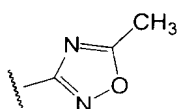
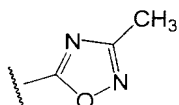
De acordo com Silverman (p. 30), as porções mostradas a seguir também são bioisósteres de um ácido carboxílico.

Bioisósteres do ácido carboxílico de acordo com Silverman



Orlek e outros (*J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2726-2735) descreveram oxadiazóis como bioisósteres adequados para um ácido carboxílico. Foi mostrado que estas substituições de éster são agonistas muscarínicos potentes que possuem maior estabilidade metabólica. Os oxadiazóis também foram descritos por Anderson e outros (*Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 417-425) como substituições de carboxamida que possuem maior eficiência *in vivo* no receptor de benzodiazepina.

Bioisósteres do ácido carboxílico de acordo com Orlek e outros



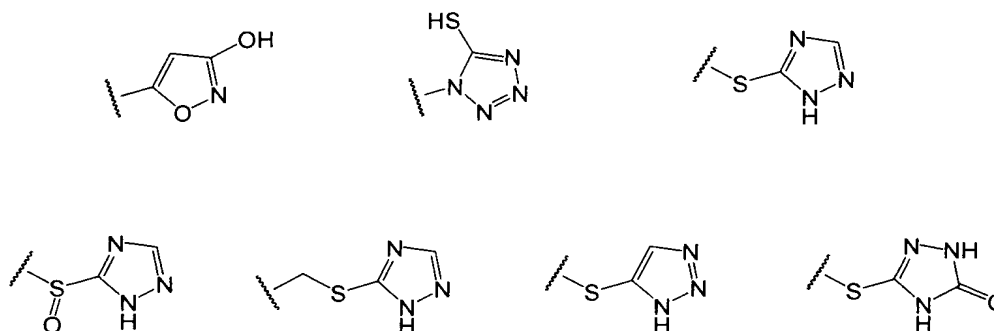
Kohara e outros (*J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5228-5235) descreveram heterociclos ácidos como bioisósteres adequados para um tetrazol. Foi mostrado que estas substituições de ácido carboxílico são antagonistas potentes do receptor da angiotensina II possuindo maior estabilidade metabólica.

5 Bioisósteres de tetrazol de acordo com Kohara e outros



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

10 Bioisósteres do ácido carboxílico de acordo com Drysdale e outros



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 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e n é 1, 2, 3 ou 4 e em que 1 $-CH_2-$ pode ser substituído por S ou O e 1 $-CH_2-CH_2-$ pode ser substituído por $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$.

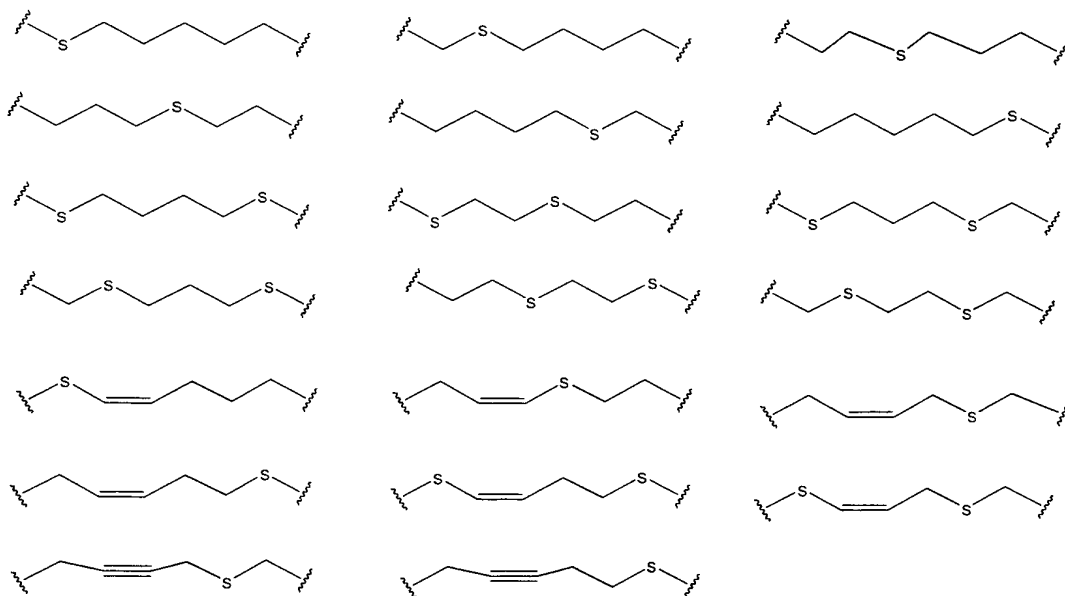
15

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

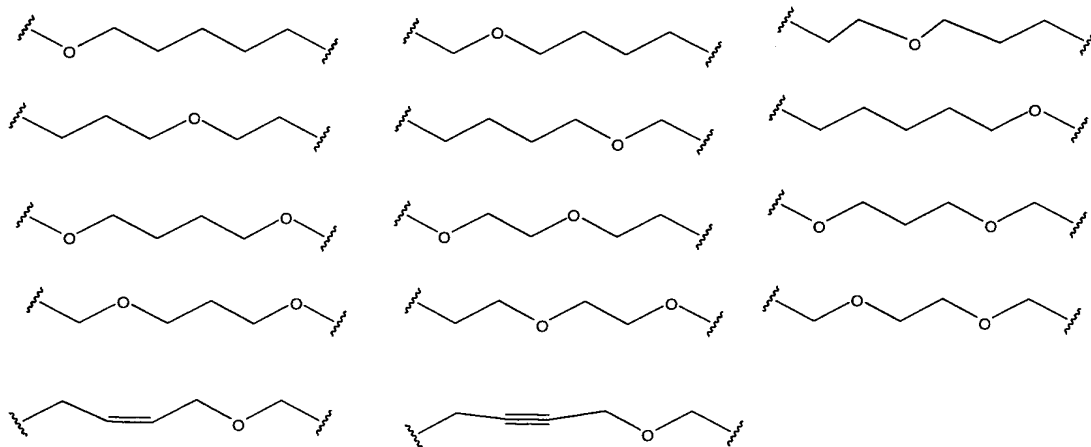
Alternativamente, A pode ser um grupo que é relacionado a um destes três grupamentos em que qualquer carbono é substituído por S ou O.

20

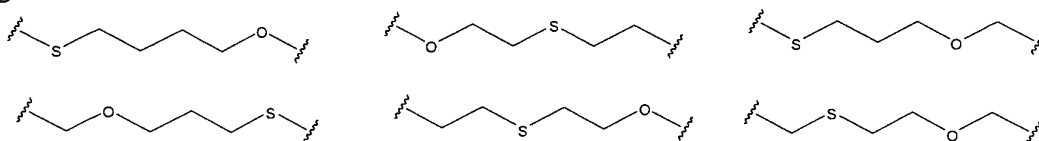
Por exemplo, A pode ser uma porção em que S substitui um ou dois átomos de carbono tal como um dos seguintes ou similares.



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



5 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.



10 Alternativamente, em certas modalidades 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 1 $-CH_2-$ pode ser substituído por S ou O e 1 $-CH_2-CH_2-$ pode ser substituído por $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$. Em outras palavras, em uma modalidade

A compreende:

- 1) a) 1, 2, 3 ou 4 porções $-\text{CH}_2-$ ou
b) 0, 1 ou 2 porções $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; e
- 2) Ar;

5 por exemplo, $-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ar}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ar}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}-$, $-\text{CH}_2-\text{Ar}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$ e similares;

em uma outra modalidade A compreende:

- 1) a) O; e 0, 1, 2 ou 3 porções $-\text{CH}_2-$; ou
- 10 b) O; e 0 ou 1 porção $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; e
- 2) Ar;

por exemplo, $-\text{O}-\text{Ar}-$, $-\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{OAr}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-$ e similares; ou

15 em uma outra modalidade A compreende:

- 1) a) S; e 0, 1, 2 ou 3 grupamentos $-\text{CH}_2-$; ou
- b) S; e 0 ou 1 grupamento $-\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; e
- 2) Ar;

por exemplo, $-\text{S}-\text{Ar}-$, $-\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{SAr}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-$,
20 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{Ar}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-$ e similares.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 2, 3 ou 4 em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 3 em que um CH_2
25 pode ser substituído por S ou O e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

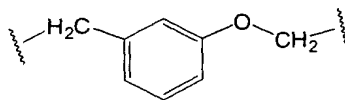
Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 2 em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O ou 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

30 Em uma outra modalidade, a soma de m e o é 4 em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

Interarileno ou heterointerarileno refere-se a um anel ou um sistema de anéis arila ou um anel ou um sistema de anéis heteroarila que conecta duas outras partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel em duas posições distintas do anel. O interarileno ou o heterointerarileno pode ser substituído ou não substituído. O interarileno ou o heterointerarileno não substituído não possui substituintes sem ser as duas partes da molécula que conecta. O interarileno ou o heterointerarileno substituído possui substituintes em adição às duas partes da molécula que conecta.

Em uma modalidade, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno substituído ou não substituído. Em uma outra modalidade Ar é interfenileno (Ph). Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_2-Ph-$. Os substituintes de Ar possuem cada um de 0 até 4 átomos de carbono, de 0 até 3 átomos de oxigênio, de 0 até 2 átomos de enxofre, de 0 até 2 átomos de nitrogênio, de 0 até 3 átomos de flúor, de 0 até 1 átomos de cloro, de 0 até 1 átomos de bromo, de 0 até 1 átomos de iodo e de 0 até 10 átomos de hidrogênio.

Em uma outra modalidade A é $-CH_2-Ar-OCH_2-$. Em uma outra modalidade A é $-CH_2-Ph-OCH_2-$. Em uma outra modalidade, Ph está ligado nas posições 1 e 3, conhecido de outra maneira como *m*-interfenileno, tal como quando A possui a estrutura mostrada a seguir.

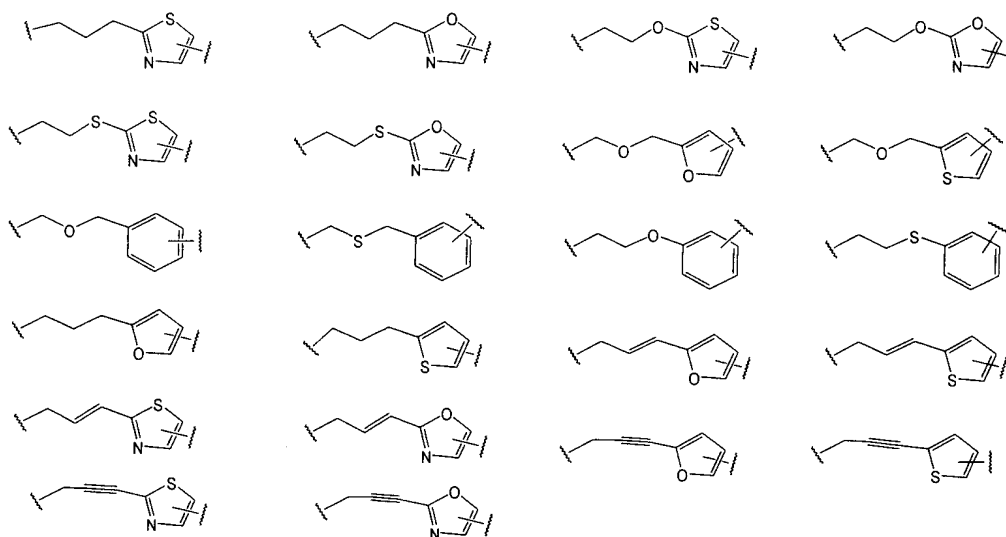


Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_2-Ph-$ em que um $-CH_2-$ pode ser substituído por S ou O.

Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_2-Ph-$.

Em uma modalidade, Ar é tienila.

Em outras modalidades, A possui uma das estruturas a seguir.



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 $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}-$.

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

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

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 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$.

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

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

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

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

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

15 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 $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$, em que mPh é *m*-interfenileno.

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

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

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-propilfenil).
 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.
- Interarileno ou heterointerarileno refere-se a um anel ou um sistema de anéis arila ou um anel ou um sistema de anéis heteroarila que conecta duas outras partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel em duas posições distintas do anel. O interarileno ou o heterointerarileno pode ser substituído ou não substituído. O interarileno ou o heterointerarileno não substituído não possui substituintes sem ser as duas partes da molécula que conecta. O interarileno ou o heterointerarileno substituído possui substituintes em adição às duas partes da molécula que conecta.
- 20
- 25 Em uma modalidade, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno substituído ou não substituído. Em uma outra modalidade Ar é interfenileno (Ph). Em uma outra modalidade A é $-(CH_2)_2-Ph-$. Embora não seja pretendido limitar o âmbito da invenção de forma alguma, os substituintes pode ter 4 ou menos átomos
- 30 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 necessário para um substituinte particular também será incluído. Um substi-

tuínte tem que ser estável o suficiente para que o composto seja útil como descrito aqui. Em adição aos átomos listados anteriormente, um substituinte também pode ter um cátion metálico ou qualquer outro cátion estável que possua um átomo não listado anteriormente se o substituinte for ácido e a

5 forma de sal for estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal de O^-Na^+ ou CO_2H pode formar um sal de CO_2^-K^+ . Qualquer cátion do sal não é contado nos "4 ou menos átomos pesados". Assim, o substituinte pode ser hidrocarbila possuindo até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até C_4 , alquenila, alquinila e similares;

10 hidrocarbilóxi até C_3 ;

ácido orgânico tal como CO_2H , SO_3H , P(O)(OH)_2 e similares e sais dos mesmos;

CF_3 ;

halo, tal como F, Cl ou BR;

15 hidroxila;

grupos funcionais de NH_2 e alquilamina até C_3 ;

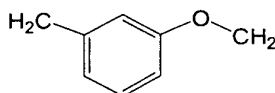
outros substituintes contendo N ou S tais como CN, NO_2 e similares;

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 CH_2 pode ser substituído por 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, conhecido de outra maneira como *m*-interfenileno, tal

25 como quando A possui a estrutura mostrada a seguir.

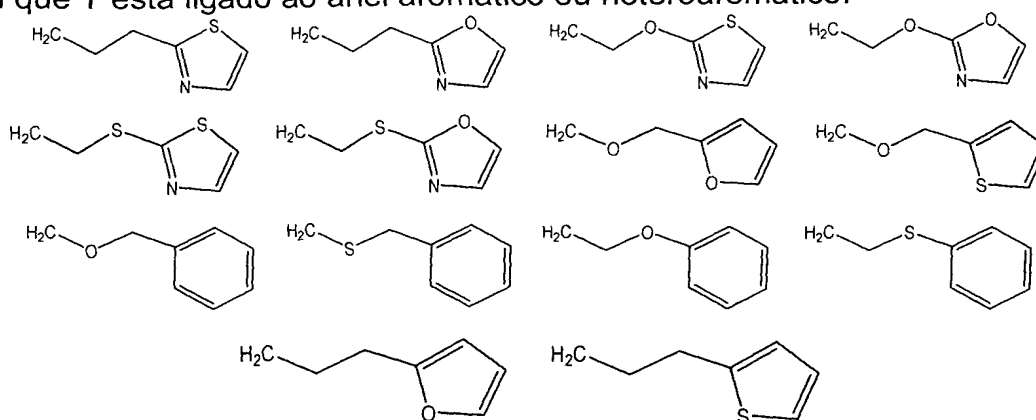


Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$ ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-(CH}_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O.

30 Em uma outra modalidade A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$

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

Em outras modalidades, A possui uma das estruturas a seguir, em que Y está 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.

20

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

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.

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

5 Em uma outra modalidade A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

Em uma outra modalidade A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.

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.

10 Em uma outra modalidade A é 4-(2-etil)fenila.

Em uma outra modalidade A é 4-fenetila.

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.

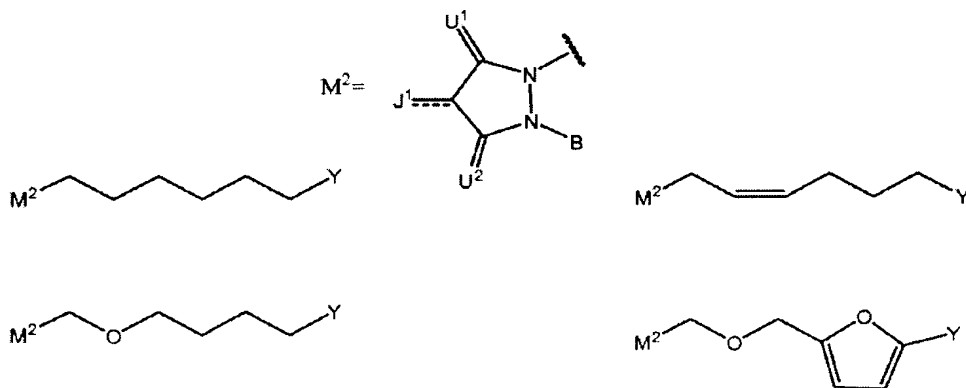
15 Em uma outra modalidade A é 5-(3-propil)furan-2-ila.

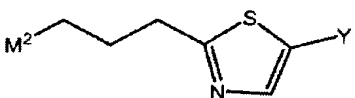
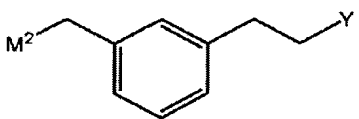
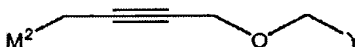
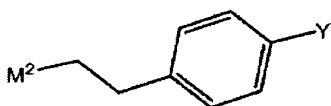
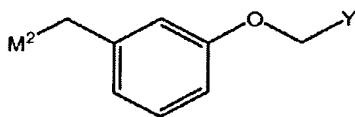
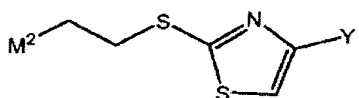
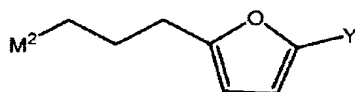
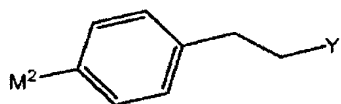
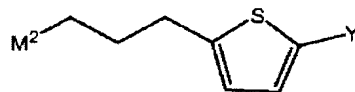
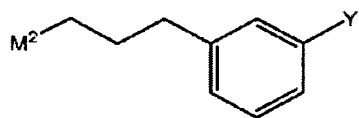
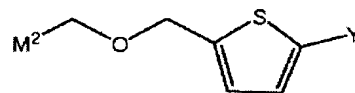
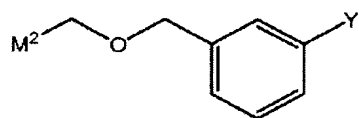
Em uma outra modalidade A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

Em uma outra modalidade A é 6-hexila.

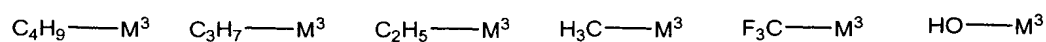
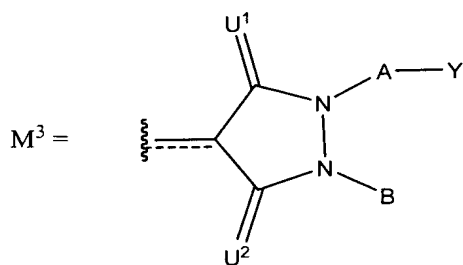
Em uma outra modalidade A é (Z)-6-hex-4-enila.

Os compostos de acordo com cada uma das estruturas representadas a seguir e os sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e os pró-fármacos dos mesmos, são considerados como modalidades individuais. Em outras palavras, cada estrutura representa uma modalidade diferente.



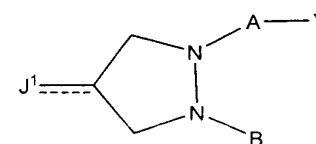
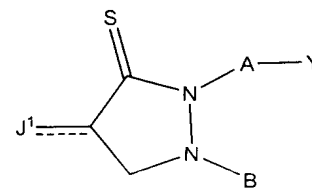
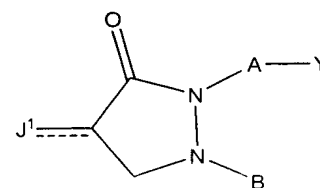
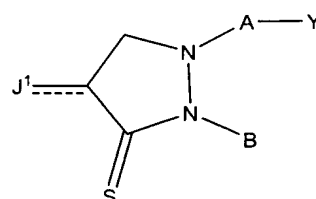
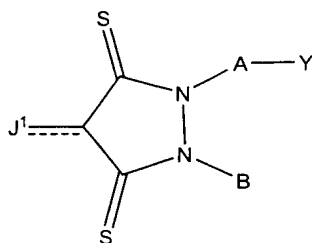
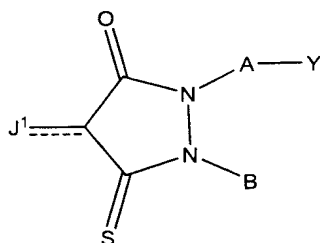
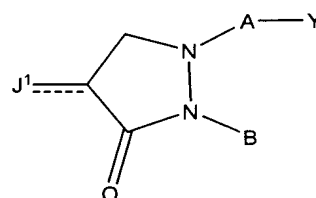
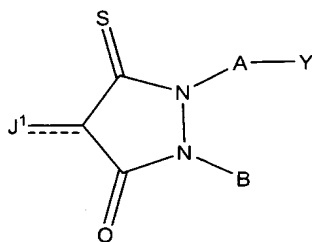
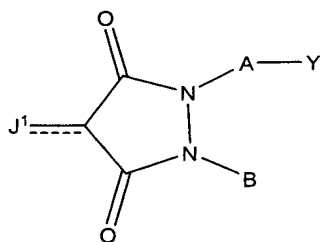


- J1 é H; O; OH; O-alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN; ou CF₃. Assim, cada estrutura apresentada a seguir representa uma modalidade de composto que é individualmente considerada. Os sais e os
- 5 pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com as estruturas a seguir também são considerados.



U1 e U2 são independentemente hidrogênio, O ou S. Assim, cada estrutura apresentada a seguir representa uma modalidade de composto que é individualmente considerada. Os sais e os pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis dos compostos de acordo com as estruturas a seguir também são considerados.

5



Arila é um anel ou um sistema de anéis aromáticos tal como fenila, naftila, bifenila e similares.

Heteroarila é arila que possui 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 seja pretendido que sejam limitantes, os exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizolila, indolila e similares.

Um substituinte de arila ou heteroarila pode ter até 20 átomos sem ser de hidrogênio cada um em qualquer combinação estável e tantos átomos de hidrogênio quanto necessário, em que os átomos sem ser de hidrogênio são C, N, O, S, P, F, Cl, Br e/ou I em qualquer combinação estável. Entretanto, o número total de átomos sem ser de hidrogênio em todos os substituintes combinados tem de ser também de 20 ou menos. Um substituinte tem que ser suficientemente estável para que o composto seja útil como descrito aqui. Em adição aos átomos listados anteriormente, um substituinte também pode ter um cátion metálico ou outro cátion adequado que possui um átomo não listado anteriormente se o substituinte for ácido e a forma de sal for estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal de O^-Na^+ ou CO_2H pode formar um sal de CO_2^-K^+ . Assim, embora não seja pretendido limitar o âmbito da invenção de forma alguma, um substituinte pode ser:

hidrocarbila, isto é, uma porção que consiste apenas em carbono e hidrogênio tal como alquila, alquenila, alquinila e similares, incluindo hidrocarbila linear, ramificado ou cíclico e combinações dos mesmos;

hidrocarbiloxi, significando O-hidrocarbila tal como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-ciclohexila etc, até 19 átomos de carbono;

outros substituintes de éter tais como CH_2OCH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$, $(\text{CH}_3)_2\text{O}$ e similares;

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

hidroxihidrocarbila, significando hidrocarbilo-OH tal como CH_2OH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ etc, até 19 átomos de carbono;

substituintes de nitrogênio tais como NO_2 , CN e similares, incluindo

amino, tal como NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$, NHCH_3 e similares;

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

halogênio, tal como cloro, flúor, bromo e similares

5 fluorocarbila, tal como CF_3 , CF_2CF_3 etc.;

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

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

10 Arila ou heteroarila substituído pode ter tantos substituintes quanto o anel ou o sistema de anéis irá suportar e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Assim, por exemplo, um anel arila ou um anel heteroarila pode ser substituído por cloro e metila; metila, OH e F ; CN , NO_2 e etila; e similares incluindo qualquer substituinte concebível ou uma combinação de substituintes possíveis à luz desta descrição.

15 Arila substituída ou heteroarila substituída também inclui um sistema de anel bicíclico ou policíclico em que um ou mais anéis são aromáticos e um ou mais anéis não são. Por exemplo, indanonila, indanila, indanolila, tetralonila e similares são arila substituída. Para este tipo de sistema de anel policíclico, um anel aromático ou heteroaromático, não um não aromático, tem que estar ligado ao restante da molécula, isto é, a parte da molécula
20 que não é B. Em outras palavras, em qualquer estrutura que representa –B aqui, em que – é uma ligação, a ligação é uma ligação direta a um anel aromático.

Em uma modalidade, B é arila ou heteroarila substituído.

25 Em uma outra modalidade B é fenila substituída.

Em uma outra modalidade B não possui átomos de halogênio.

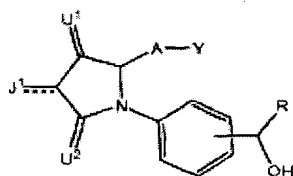
Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2,2-dimetilpropil) fenila.

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

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

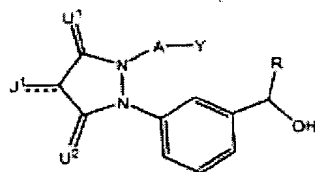
Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidroxibutil)fenila.

- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidroxiheptil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidroxihexil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidroxipentil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidroxipropil)fenila.
- 5 Em uma outra modalidade B é 4-(3-hidróxi-2-metilheptan-2-il)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(3-hidróxi-2-metiloctan-2-il)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 1-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ila.
- Em uma outra modalidade B é 2,3-dihidro-1H-inden-5-ila.
- Em uma outra modalidade B é 3-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)
- 10 fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilhexil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)
- fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-terc-butilfenila.
- 15 Em uma outra modalidade B é 4-hexilfenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-3-fenilpropil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(1-hidroxiciclobutil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(2-ciclohexil-1-hidroxietil)fenila.
- 20 Em uma outra modalidade B é 4-(3-ciclohexil-1-hidroxipropil) fe-
- nila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(ciclohexil(hidróxi)metil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(ciclohexilmetil)fenila.
- Em uma outra modalidade B é 4-(hidróxi(fenil)metil)fenila.
- 25 Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



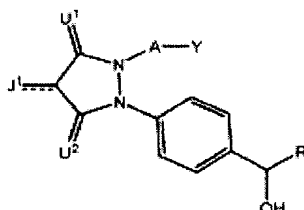
ou um sal farmacêutico do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo, em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



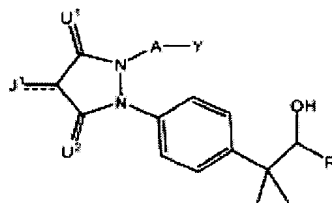
ou um sal farmacêutico do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo, em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



5 ou um sal farmacêutico do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo, em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Uma outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



10 "C1-10" hidrocarbila é hidrocarbila que possui 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Hidrocarbila é uma porção que consiste apenas em carbono e hidrogênio e inclui, mas não está limitado a alquila, alquenila, alquinila e similares e em alguns casos arila e combinações dos mesmos.

15 Alquila é hidrocarbila que não possui ligações duplas ou triplas incluindo:

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

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

mificados superiores;

cicloalquila tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila etc.; e

5 fragmentos de alquila que consistem tanto em componentes cíclicos quanto não-cíclicos, lineares ou ramificados, que podem estar ligados ao restante da molécula em qualquer posição disponível incluindo átomos de carbono terminais, internos ou de anel.

Alquenila é hidrocarbila que possui uma ou mais ligações duplas incluindo alquenila linear, alquenila ramificado, alquenila cíclico e combinações dos mesmos em analogia ao alquila.

Alquinila é hidrocarbila que possui uma ou mais ligações triplas incluindo alquinila linear, alquinila ramificado, alquinila cíclico e combinações dos mesmos em analogia ao alquila.

15 Arila é um anel ou um sistema de anel aromático não substituído ou substituído tal como fenila, naftila, bifenila e similares. Arila pode ou não ser hidrocarbila, dependendo do fato de ter substituintes com heteroátomos.

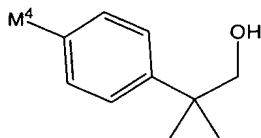
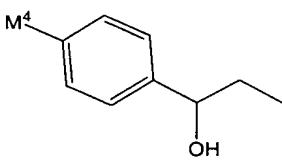
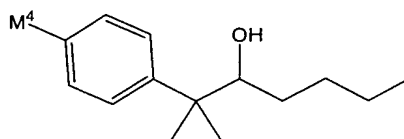
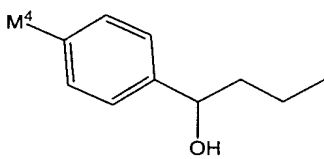
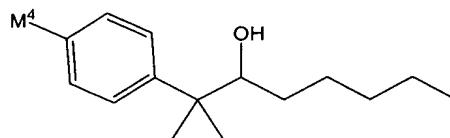
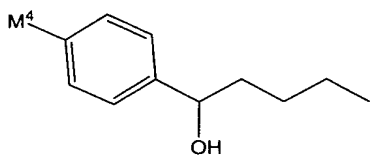
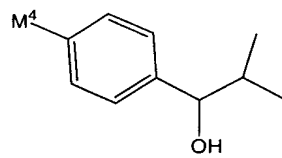
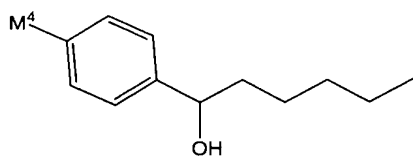
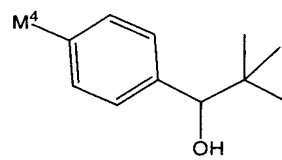
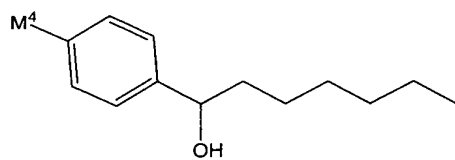
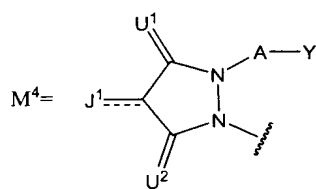
Arilalquila é alquila que é substituída com arila. Em outras palavras, alquila conecta arila à parte restante da molécula. Os exemplos são -CH₂-Fenila, -CH₂-CH₂-Fenila e similares. Arilalquila pode ou não ser hidrocarbila, dependendo do fato da parte arila ter substituintes com heteroátomos.

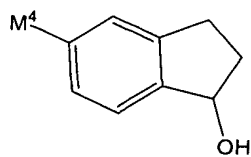
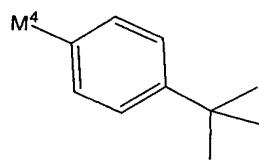
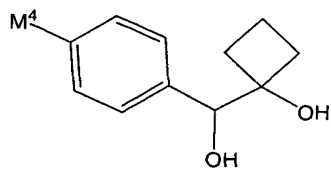
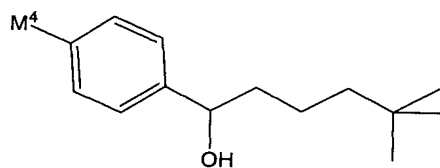
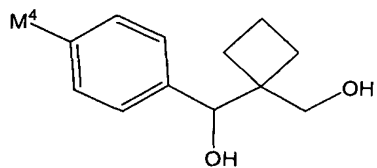
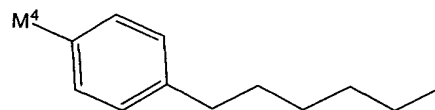
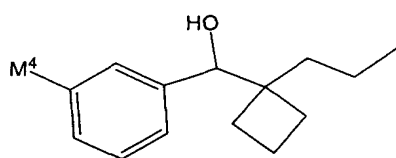
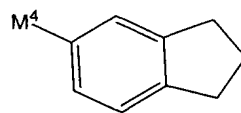
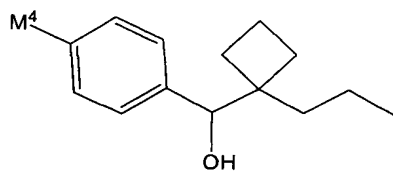
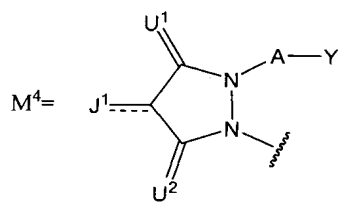
Dienos ou polienos não conjugados possuem uma ou mais ligações duplas que não estão conjugadas. Estes podem ser lineares, ramificados ou cíclicos ou uma combinação dos mesmos.

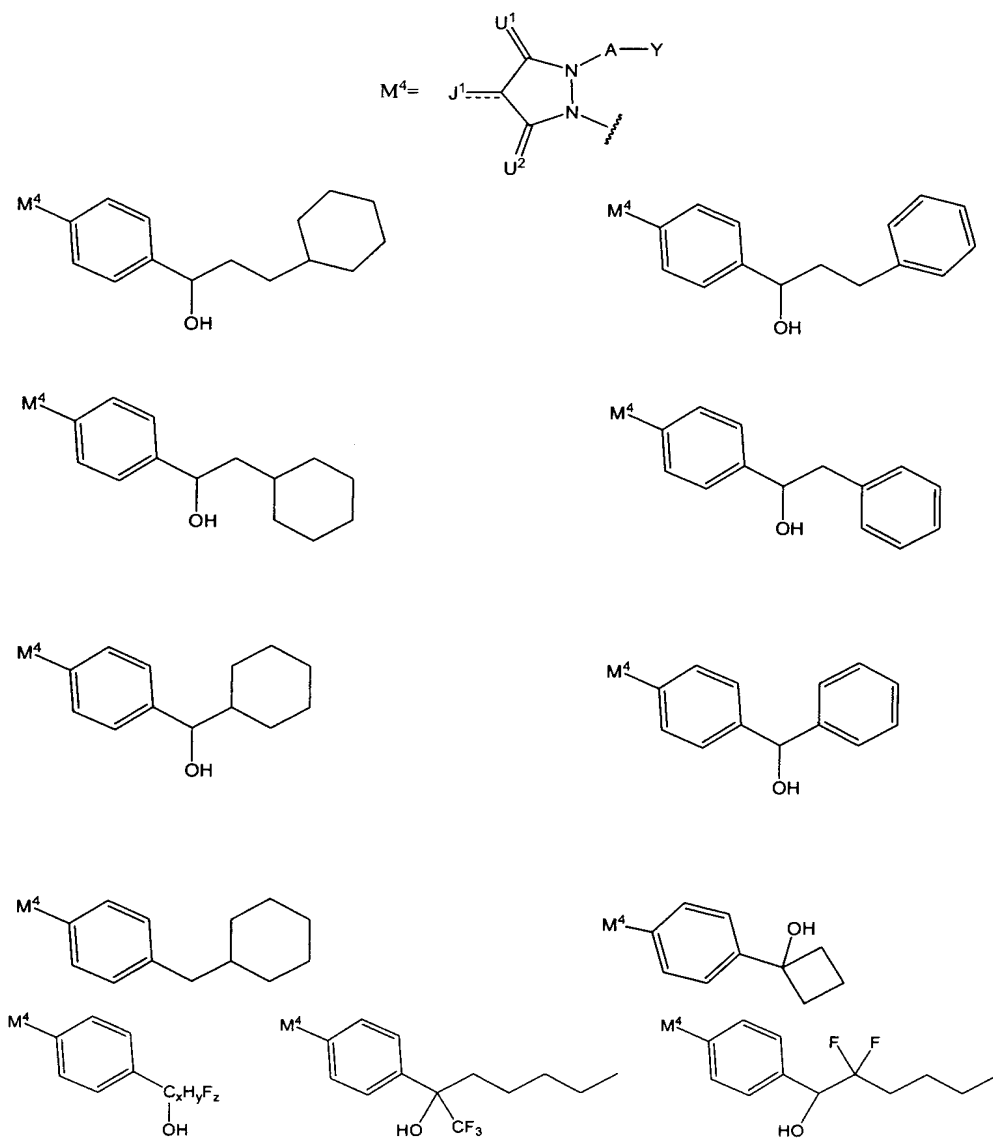
25 São também possíveis combinações dos anteriores.

Assim, é considerada cada uma das estruturas a seguir. Estas estruturas ou sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas ou pró-fármacos das mesmas, representam individualmente um composto que é uma modalidade considerada aqui. Em outras palavras, cada estrutura representa uma modalidade diferente.

30







Nas modalidades anteriores, x é 5, 6 ou 7 e $y + z$ é $2x + 1$.

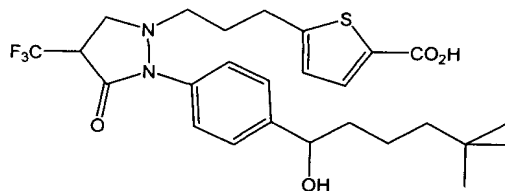
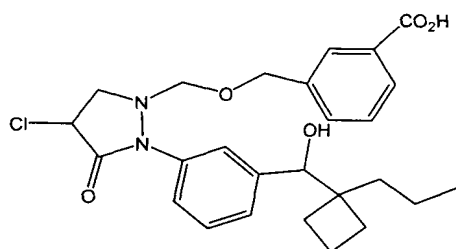
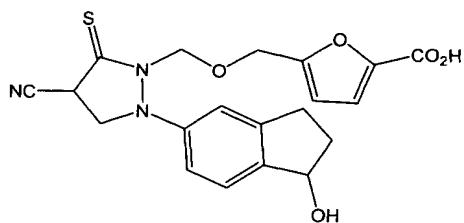
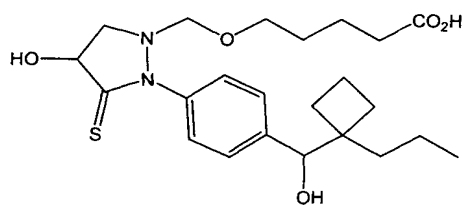
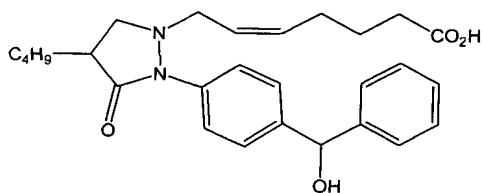
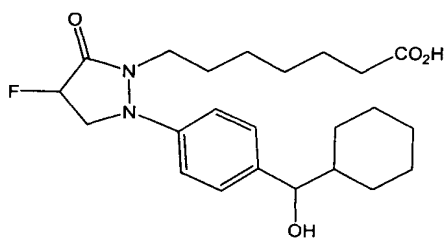
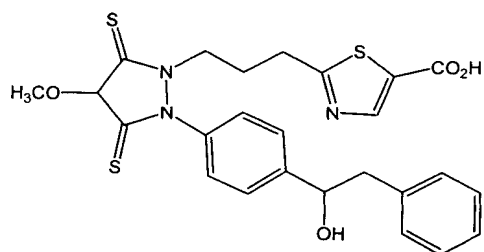
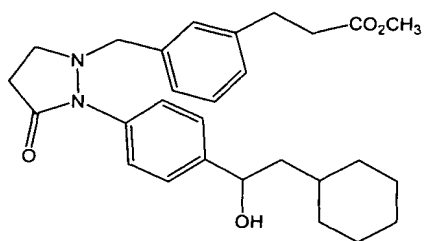
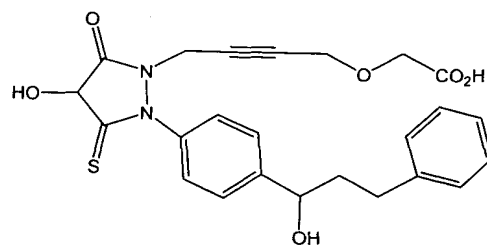
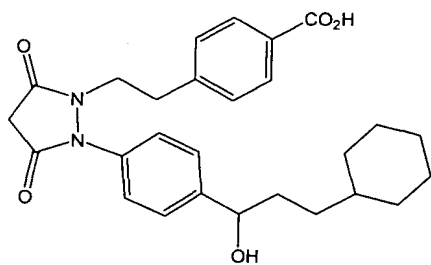
Em uma modalidade, x é 5 e $y + z$ é 11.

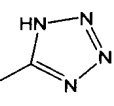
5

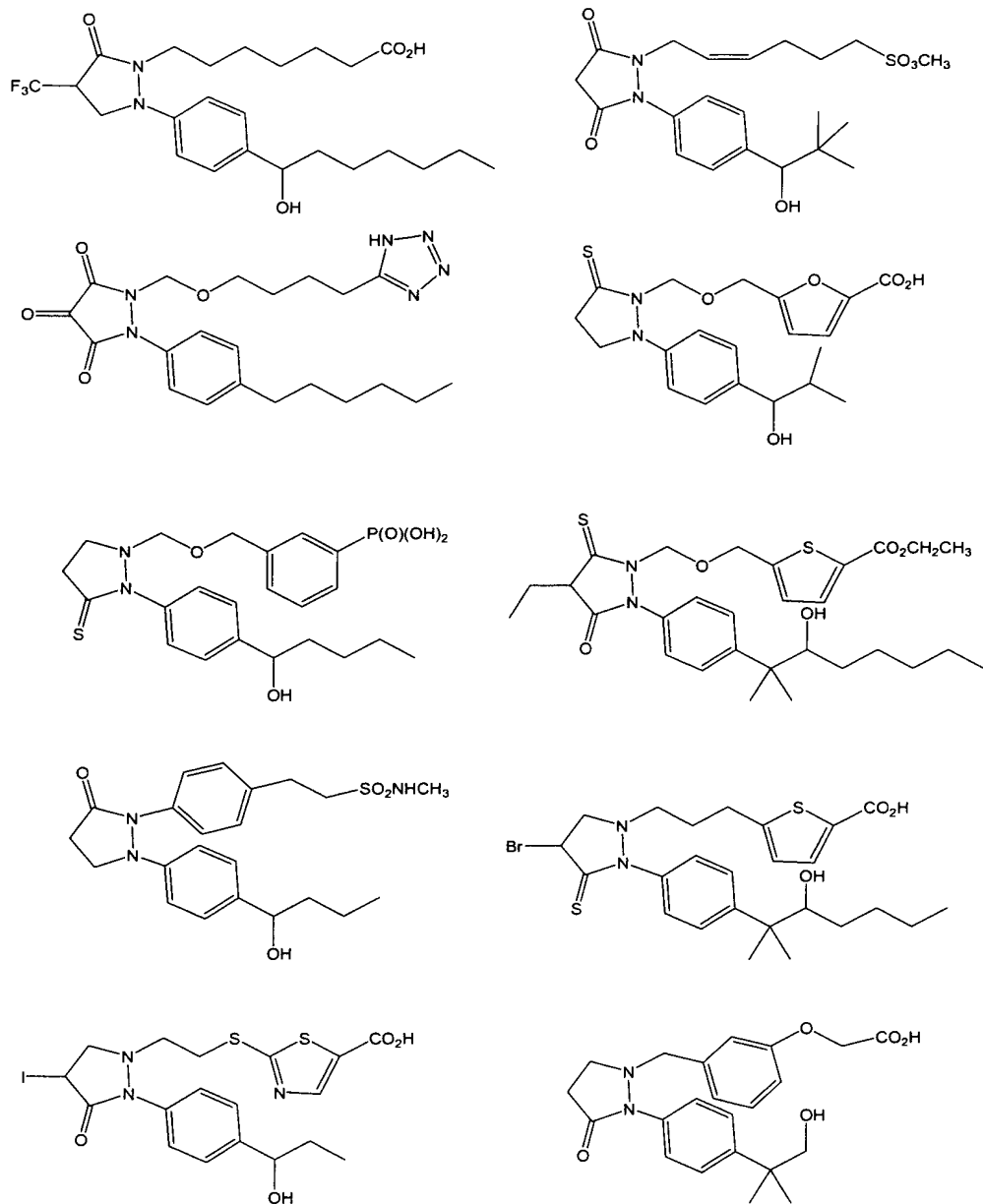
Em uma outra modalidade, x é 6 e $y + z$ é 13.

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

Os exemplos hipotéticos de compostos úteis são mostrados a seguir.



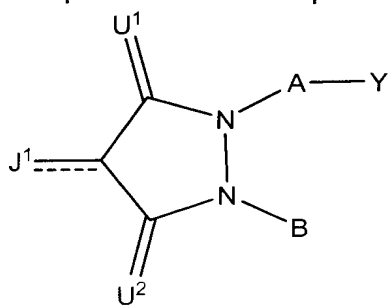


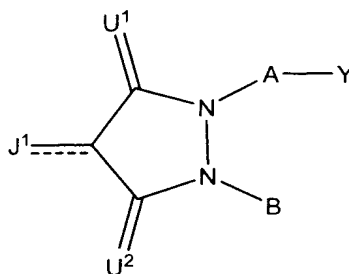


Exemplos de compostos:

Estão a seguir os exemplos hipotéticos de compostos úteis:

Exemplo de Composto 1. Um composto que possui a estrutura





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

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

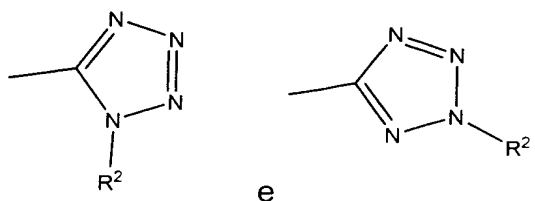
Y é um grupo funcional de ácido orgânico ou uma amida ou um éster do mesmo que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter do mesmo que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

- 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 1 $-CH_2-$ pode ser substituído por S ou O e 1 $-CH_2-CH_2-$ pode ser substituído por $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$;

- U¹ e U² são independentemente hidrogênio, O ou S;
J¹ é H; O; OH; O-alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN; ou CF₃; e

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

- Exemplo de Composto 2. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 em que Y é selecionado de CO₂R², CON(R²)₂, CON(OR²)R², CON(CH₂CH₂OH)₂, CONH(CH₂CH₂OH), CH₂OH, P(O)(OH)₂, CONHSO₂R², SO₂N(R²)₂, SO₂NHR²,

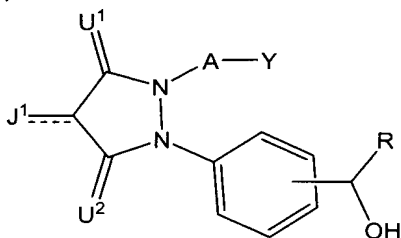


em que R² é independentemente H, C₁-C₆ alquila, fenila não substituído ou

bifenila não substituído.

Exemplo de Composto 3. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 em que B é fenila substituído.

Exemplo de Composto 4. O composto de acordo com o exemplo
5 de composto 1 ou 2 que possui uma estrutura



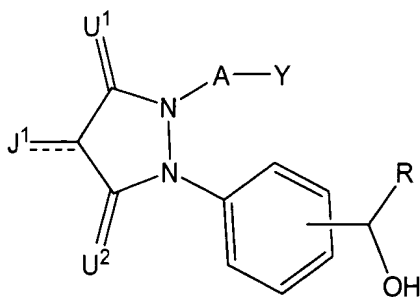
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

10 Exemplo de Composto 5. O composto de acordo com o exemplo de composto 4 em que R é alquila.

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

Exemplo de Composto 7. O composto de acordo com o exemplo
15 de composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 6 que possui uma estrutura



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

em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

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

Exemplo de Composto 9. O composto de acordo com o exemplo

de composto 1 ou 2 em que A é (4-but-2-inilóxi)metila.

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

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

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

Exemplo de Composto 13. O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 em que A é 3-(3-propil)fenila.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 Exemplo de Composto 28. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 4-(1-hidroxihetil)fenila.

15 Exemplo de Composto 29. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 4-(1-hidroxihexil)fenila.

Exemplo de Composto 30. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 4-(1-hidroxipentil)fenila.

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

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

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

30 Exemplo de Composto 34. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 1-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ila.

Exemplo de Composto 35. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 2,3-dihidro-1H-

inden-5-ila.

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

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

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

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

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

15 Exemplo de Composto 41. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 4-(1-hidróxi-2-fenilet)fenila.

20 Exemplo de Composto 42. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 4-(1-hidróxi-3-fenilpropil)fenila.

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

25 Exemplo de Composto 44. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 4-(2-ciclohexil-1-hidroxietil)fenila.

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

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

Exemplo de Composto 47. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1, 2 e 8-23 em que B é 4-(ciclohexilmetil) fenila.

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

Exemplo de Composto 49. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é H.

10 Exemplo de Composto 50. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é O.

Exemplo de Composto 51. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é OH.

15 Exemplo de Composto 52. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é O-alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Exemplo de Composto 53. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

20 Exemplo de Composto 54. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é F.

Exemplo de Composto 55. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é Cl.

Exemplo de Composto 56. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é Br.

25 Exemplo de Composto 57. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é I.

Exemplo de Composto 58. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é CN.

30 Exemplo de Composto 59. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 48 em que J^1 é CF_3 .

Exemplo de Composto 60. O composto de acordo com qualquer uma das modalidades de compostos 1 até 59 em que U^1 é H.

Exemplo de Composto 61. O composto de acordo com qualquer uma das modalidades de compostos 1 até 59 em que U^1 é O.

Exemplo de Composto 62. O composto de acordo com qualquer uma das modalidades de compostos 1 até 59 em que U^1 é S.

5 Exemplo de Composto 63. O composto de acordo com qualquer uma das modalidades de compostos 1 até 62 em que U^2 é H.

Exemplo de Composto 64. O composto de acordo com qualquer uma das modalidades de compostos 1 até 62 em que U^2 é O.

10 Exemplo de Composto 65. O composto de acordo com qualquer uma das modalidades de compostos 1 até 62 em que U^2 é S.

A seguir estão os exemplos hipotéticos de composições, kits, métodos, usos e medicamentos que empregam os exemplos de compostos hipotéticos.

Exemplo de Composição:

15 Uma composição que compreende um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 65, em que a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

Exemplos de Medicamentos:

20 Uso de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 65 na produção 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 até 65 na produção de um medicamento para o tratamento de calvície em uma pessoa.

25 Um medicamento que compreende um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 65, em que a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

Exemplo de Método:

30 Um método que compreende a administração de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 65 a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

Exemplo de Kit:

Um kit que compreende uma composição compreendendo o composto de acordo com qualquer um dos exemplos de compostos 1 até 65, um recipiente e instruções para a administração da dita composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

5 Um "sal farmaceuticamente aceitável" é qualquer sal que mantém a atividade do composto original e que não confere quaisquer efeitos deletérios ou desagradáveis adicionais ao indivíduo ao qual este é administrado e no contexto em que este é administrado comparado ao composto original. Um sal farmaceuticamente aceitável refere-se ainda a qualquer sal
10 que possa ser formado *in vivo* como um resultado da administração de um ácido, um outro sal ou um pró-fármaco que é convertido em um ácido ou um sal.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis de grupos funcionais ácidos podem ser derivados de bases orgânicas ou inorgânicas. O sal pode
15 compreender um íon mono ou polivalente. São de interesse particular os íons inorgânicos de lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Os sais orgânicos podem ser produzidos com aminas, particularmente sais de amônio tais como mono-, di- e triálquil aminas ou etanol aminas. Os sais podem ainda ser formados com cafeína, trometamina e moléculas similares. O ácido clorídrico ou algum outro ácido farmaceuticamente aceitável pode formar um sal
20 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 após a administração e o termo deve ser interpretado amplamente aqui como é geralmente entendido na técnica. Embora
25 não seja pretendido limitar o âmbito da invenção, a conversão pode ocorrer através da 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 é convertido.
30 São especificamente considerados os pró-fármacos de ésteres dos compostos descritos aqui. 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 do ácido carboxílico em uma outra parte da molécula, tal como em um anel fenila. Embora não seja pretendido que seja limitante, um éster pode ser um éster de alquila, um éster de arila ou um éster de heteroarila. O termo alquila possui o significado geralmente entendido pelos versados na técnica e refere-se a grupamentos alquila lineares, ramificados ou cíclicos. Os ésteres de C₁₋₆ alquila são particularmente úteis, quando a parte alquila do éster possui de 1 até 6 átomos de carbono e inclui, mas não está limitada a metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *t*-butila, isômeros de pentila, isômeros de hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e combinações dos mesmos que possuem de 1-6 átomos de carbono etc.

Os versados na técnica entenderão facilmente que para a administração ou para a produção de medicamentos, os compostos descritos aqui podem ser misturados com excipientes farmacologicamente aceitáveis que *per se* são bem conhecidos na técnica. Especificamente, um fármaco que será administrado de forma sistêmica, pode ser preparado na forma de um pó, uma pílula, um comprimido ou similar ou na forma de uma solução, uma emulsão, uma suspensão, um aerossol, um xarope ou um elixir adequado para administração oral ou parenteral ou inalação.

Para formas de dosagens ou medicamentos sólidos, os veículos sólidos não tóxicos incluem, mas não estão limitados a graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, os polialquilenos glicóis, talco, celulose, glicose, sacarose e carbonato de magnésio. As formas de dosagens sólidas podem ser não revestidas ou podem ser revestidas através de técnicas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e fornecer assim uma ação prolongada durante um período de tempo mais longo. Por exemplo, um material de retardamento tal como monostearato de glicerila ou distearato de glicerila pode ser empregado. Também podem ser revestidas através da técnica descrita nas Patentes U.S. N^{os} 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada. As formas de dosagens que podem ser administradas farmacologicamente líquidas podem, por exemplo,

compreender uma solução ou uma suspensão de um ou mais dos compostos atualmente úteis e auxiliares farmacêuticos opcionais em um veículo, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares, para formarem assim uma solução ou uma suspensão. Se
5 desejado, a composição farmacêutica que será administrada pode conter ainda quantidades menores de substâncias auxiliares não tóxicas tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares. Os exemplos típicos de agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato de sorbitan, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina etc. Os métodos atuais de preparação de tais formas de dosagens
10 são conhecidos ou serão evidentes, aos peritos nesta técnica; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edição, 1980. A composição da formulação que será administrada, em qualquer evento, contém uma quantidade de um ou mais dos
15 compostos atualmente úteis em uma quantidade eficiente para fornecer o efeito terapêutico desejado.

A administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção, seja subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Os produtos injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções ou sus-
20 pensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção ou como emulsões. Os excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol e similares. Em adição, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis que serão administradas podem também conter quantidades menores de substâncias
25 auxiliares não tóxicas tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares.

A quantidade do composto ou dos compostos atualmente úteis administrada é dependente do efeito ou dos efeitos terapêuticos desejados, sobre o mamífero específico que está sendo tratado, da gravidade e da natu-
30 reza do estado de saúde do mamífero, da maneira de administração, da potência e da farmacodinâmica do composto ou dos compostos particulares empregados e do julgamento do médico que faz a prescrição. A dosagem

terapeuticamente eficiente do composto ou dos compostos atualmente úteis pode estar na faixa de aproximadamente 0,5 ou aproximadamente 1 até aproximadamente 100 mg/kg/dia.

Um líquido que é oftalmicamente aceitável é formulado de forma que possa ser administrado de forma tópica nos olhos. O conforto deve ser maximizado tanto quanto possível, embora algumas vezes as considerações em relação à formulação (por exemplo, estabilidade do fármaco) possam exigir menos que o conforto ótimo. No caso em que o conforto não pode ser maximizado, o líquido deve ser formulado de forma que o líquido seja tolerado pelo paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve ser embalado para um único uso ou conter um conservante para prevenir a contaminação ao longo de vários usos.

Para a aplicação oftálmica, as soluções ou os medicamentos são frequentemente preparados utilizando uma solução salina fisiológica como um veículo principal. As soluções oftálmicas devem preferencialmente ser mantidas em um pH confortável com um sistema tamponante apropriado. As formulações podem conter ainda conservantes, estabilizantes e tensoativos farmaceuticamente aceitáveis convencionais.

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

Agentes de ajuste de tonicidade podem ser adicionados quando necessário ou quando for conveniente. Estes incluem, mas não estão limitados a sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina ou outro agente de ajuste de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado.

Vários tampões e meios para ajustar o pH podem ser utilizados

contanto que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Consequentemente, os tampões incluem tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato e tampões borato. Os ácidos ou as bases podem ser utilizadas para ajustar o pH destas formulações quando necessário.

5 De um modo similar, um antioxidante oftalmicamente aceitável para uso na presente invenção inclui, mas não está limitado a metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

10 Outros componentes excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são agentes quelantes. Um agente quelante útil é o edetato dissódico, embora outros agentes quelantes também possam ser utilizados no lugar ou em associação com o mesmo.

Os ingredientes são geralmente utilizados nas quantidades a seguir:

15	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% p/v)</u>
	ingrediente ativo	aproximadamente 0,001-5
	conservante	0-0,10
	veículo	0-40
	agente de ajuste da tonizidade	1-10
20	tampão	0,01-10
	agente de ajuste de pH	q.s. pH 4,5-7,5
	antioxidante	quando necessário
	tensoativo	quando necessário
	água purificada	quando necessário para produzir 100%

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

30 A dose real dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico e do estado de saúde que será tratado; a seleção da dose apropriada está bem dentro do conhecimento do versado na técnica.

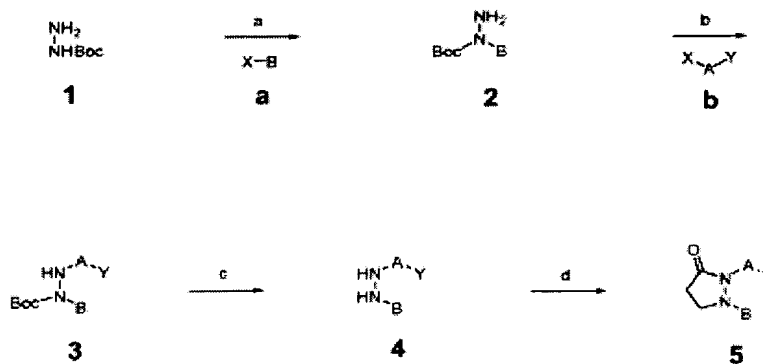
ca.

Para o tratamento de doenças que afetam os olhos incluindo glaucoma, estes compostos podem ser administrados de forma tópica, periocular, intraocular ou através de qualquer outro meio eficiente conhecido na técnica.

Um perito versado na técnica entende o significado da estereoquímica associada com as características estruturais corpo triangular hachurado/corpo triangular sólido. Por exemplo, um livro texto de introdução à química orgânica (Francis A. Carey, Organic Chemistry, Nova York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) explica "um corpo triangular indica uma ligação vinda do plano do papel em direção ao observador" e o corpo triangular hachurado, indicado como uma "linha pontilhada", "representa uma ligação que se afasta do observador".

Métodos de Síntese

15 Esquema 1



(a) a, CuI, MeN(H)CH₂CH₂N(H)Me, K₂CO₃, MeCN; (b) NaH, b, DMF; (c) TFA, CH₂Cl₂; (d) cloreto de 3-cloropropionila, K₂CO₃, DMF.

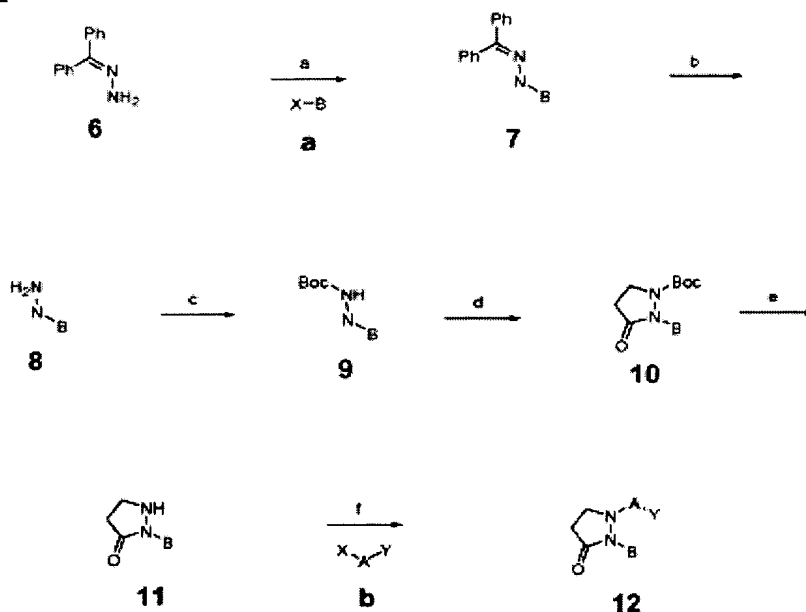
Embora haja várias maneiras para os compostos descritos aqui, um exemplo de síntese pode começar com hidrazina N-Boc disponível comercialmente (**1**, também conhecida como carbazato de *t*-butila, Aldrich Chemical Company, ver o Esquema 1). A N-arilação ocorre para fornecer **2** de acordo com o procedimento catalisado por cobre de Buchwald (*Org. Lett.* 2001, 3, 3803-3805) utilizando uma ampla variedade de bromofenila substituído ou outros compostos de bromoarila **a**. Os haloarenos **a** estão disponíveis comercialmente ou podem ser produzidos de acordo com os procedi-

mentos publicados na literatura. Por exemplo, o Pedido de Patente U.S. Nº 11/009.298, depositado em 10 de dezembro de 2004 e o Pedido de Patente U.S. Provisório Nº 60/742.779 depositado em 6 de dezembro de 2005, dos quais ambos são expressamente incorporados aqui como referência, divulgam métodos de produção de um número de compostos de bromofenila substituído úteis. Estes procedimentos também podem ser facilmente adaptados para outros compostos de bromoarila tais como bromotienila substituído, bromofurila substituído, bromopiridinila substituído, bromonaftila substituído, bromobenzotienila substituído e similares. O intermediário 2 é então alquilado em N' utilizando eletrófilos b para fornecer o intermediário 3.

Os exemplos de b incluem 7-bromoheptanoato de etila (disponível comercialmente na Aldrich Chemical Company) e 7-bromohept-5-inoato de metila (*Org. Synth.* 1993, Collect. Vol. VIII, 415-420). Os exemplos de b também incluem eletrófilos que carregam grupos arila e heteroarila (por exemplo, 4-(2-bromoetil)benzoato de metila [disponível em uma etapa do ácido 4-(2-bromoetil)benzóico disponível comercialmente] e 5-(3-bromopropil)-tiofeno-2-carboxilato de metila [ver a WO 2004/037786, incorporada aqui como referência]). Outros métodos de preparação de b são facilmente determinados pelos versados na técnica com base nesta descrição.

O intermediário 3 é então desprotegido para fornecer o intermediário 4 que é tratado com cloreto de 3-cloropropionila (utilizando o método de Araldi e outros, US 2004/0254233) para fornecer o produto 5. O composto 5 pode ser o composto alvo ou pode requerer desproteção(ões) e/ou funcionalização (dependendo da natureza de B e Y) para chegar no composto alvo.

Esquema 2



(a) a, Pd(OAc)₂, BINAP, NaOt-Bu, tolueno; (b) TsOH, H₂O, EtOH; (c) BOC₂O, CH₂Cl₂; (d) cloreto de 3-cloropropionila, K₂CO₃, DMF; (e) TFA, CH₂Cl₂; (f) NaH, b, DMF.

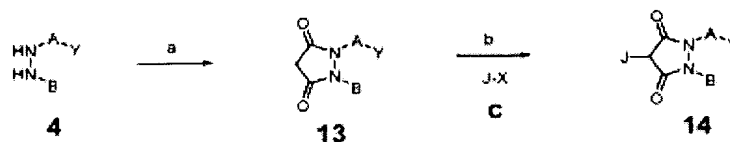
Em um outro exemplo hipotético, a benzofenona hidrazona (6, Aldrich chemical company) serve como o material de partida (ver o Esquema 2). Neste caso, a N'-arilação ocorre para fornecer 7 de acordo com o procedimento catalisado com paládio de Buchwald (*J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 6621-6622) utilizando uma ampla variedade de bromofenila substituído e outros compostos bromoarila a. A desproteção revela a aril hidrazina 8 que é protegida para fornecer N-Boc-N'-aril hidrazina 9. Uma grande variedade de hidrazinas substituídas por arila tal como 8 está disponível comercialmente. O tratamento de 9 com cloreto de 3-cloropropionila (utilizando o método de Araldi e outros, US 2004/0254233) fornece o intermediário 10 que é então desprotegido e alquilado em nitrogênio para fornecer o produto 12. O composto 12 pode ser o composto alvo ou pode requerer desproteção(ões) e/ou funcionalização (dependendo da natureza de B e Y) para chegar no composto alvo.

Os intermediários 2 e 9 são regioisômeros. Em certos casos, a química de cobre utilizada para chegar em 2 também fornecerá o composto 9

(ver Buchwald, acima e Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727-7729). A arilação catalisada por paládio pode também fornecer misturas de regioisômeros (Wang e outros, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3543-3546), favorecendo principalmente o isômero 2. Isto representa uma abordagem alternativa para o composto 9.

Em um outro exemplo hipotético (esquema 3), o intermediário 3 pode sofrer ciclização utilizando cloreto de malonila (ou outra fonte ativada de malonato) para fornecer a pirazolidina diona 13. Esta pode ser o composto-alvo ou pode servir como um intermediário para os compostos substituídos no carbono adjacente a ambas as cetonas tal como 14. O anel de metileno da diona 13 é alquilado utilizando eletrófilos de alquila J empregando uma base branda tal como carbonato de potássio utilizando o método de Vennerstrom e Holmes, *J. Med. Chem.* 1987, 30, 563-567. A cloração (J=Cl) pode ser realizada utilizando o método de Pesin e outros *Z. Obshch. Khim.* 1958, 20, 2816-2820. Outros eletrófilos conhecidos na técnica podem ser previstos para introduzir outros grupos J (por exemplo, o reagente de oxaziridina de Davis ou outro reagente adequado para J=OH e Br₂ ou NBS para J=Br). Como uma alternativa, J pode ser introduzido no derivado de malonato antes da reação com o composto 4. Uma vez que os halogênios tais como Cl e Br são úteis como grupos ativos de substituição nucleofílica, fornecem um meio para conseguir outros grupos J utilizando o nucleófilo J⁻ ou um equivalente sintético do mesmo. Os compostos em que J é OH também podem ser derivatizados com triflato, tosilato ou similar para fornecer bons grupos ativos para a substituição nucleofílica. Por exemplo, J = CN pode ser conseguido desta maneira. Estes procedimentos são bem conhecidos na técnica.

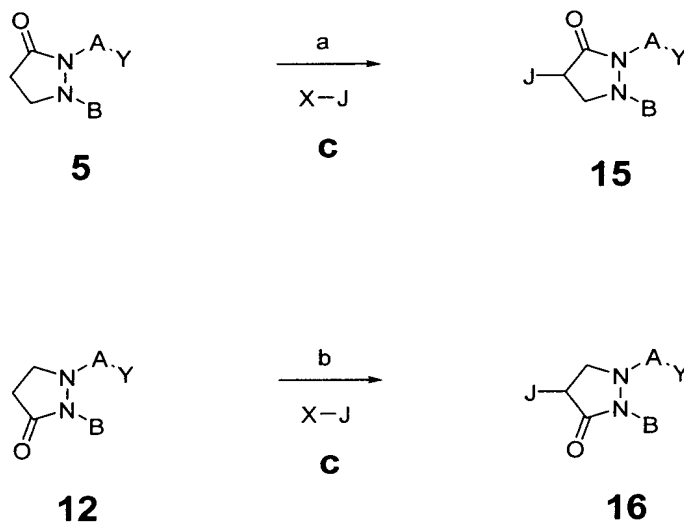
Esquema 3



(a) CH₂(COCl)₂, Et₃N, dioxano; (b) c, K₂CO₃, DMF.

ser alquilados utilizando eletrófilos de alquila J empregando LDA como a base (por exemplo, Hlasta e outros, *J. Med. Chem.* 1991, 34, 1560-1570) (Esquema 4). Outros grupos J podem ser introduzidos utilizando LDA e os eletrófilos discutidos anteriormente para o esquema 3. Como uma alternativa, J pode ser introduzido no derivado de cloropropionato antes da reação com o composto 4 ou com o composto 9.

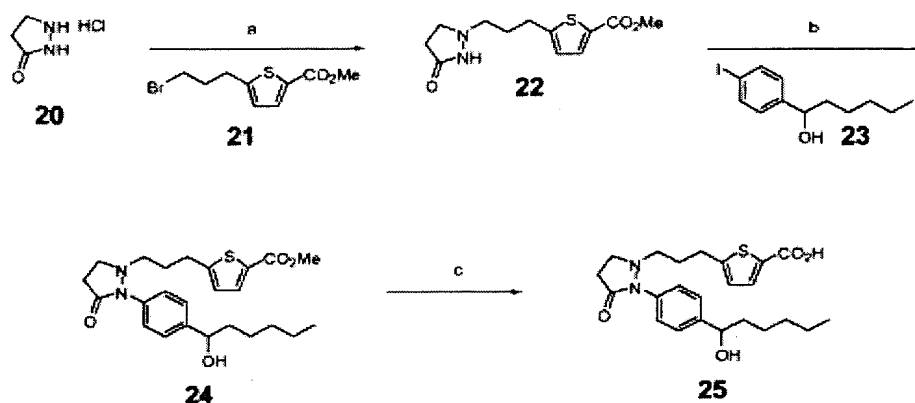
Esquema 4



(a) c, LDA, THF.

Um oxigênio de carbonila pode ser substituído por enxofre utilizando o reagente de Lawesson ou outros métodos. Assim, os compostos em que J¹, U¹ e/ou U² são S podem ser preparados.

As etapas destes procedimentos de síntese também podem ser rearranjadas. Por exemplo, no Esquema 1, a N'-alquilação pode ocorrer antes da N-arilação da amida. É também previsto que cloro- ou iodo-arenos podem ser empregados no lugar dos bromoarenos descritos aqui. Os cloro- ou iodo-arenos necessários podem ser preparados através de procedimentos análogos aos utilizados para preparar os bromoarenos. Os materiais de partida alternativos para N-Boc hidrazina e benzofenona hidrazona incluem 3-pirazolidinona HCl (ver o Esquema 5 e o exemplo 1) e 3,5-pirazolidina dióxido de cloro disponíveis comercialmente.

Esquema 5

(a) K_2CO_3 , DMF, rt; (b) CuI , 1,10-fenantrolina, Cs_2CO_3 , DMF, 80°C ; (c) LiOH (aq.), THF, 40°C .

5 Exemplo 1

Ácido 5-(3-(2-(4-(1-hidroxi-hexil)fenil)-3-oxopirazolidin-1-il)propil)-tiofeno-2-carboxílico (25)

Etapa 1. Alquilação de 20 com 21 para fornecer 22

Carbonato de potássio (8,28 g, 60,0 mmols), 5-(3-bromopropil)-tiofeno-2-carboxilato de metila (21, para preparação, ver Billot, X. e outros WO2004/037786, incorporada aqui como referência, 5,66 g, 21,5 mmols), 3-pirazolidinona HCl (20, 2,57 g, 21,0 mmols) e DMF (25 mL) foram combinados sob argônio e agitados à temperatura ambiente. Após 3 d à temperatura ambiente, a análise de HPLC indicou que a reação estava completada e o EtOAc (100 mL) foi adicionado. A mistura foi lavada com água (2x75 mL). A fase aquosa combinada foi extraída novamente com EtOAc (50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (75 mL), filtrada através de papel de filtro e concentrada a vácuo para fornecer 7,5 g de um óleo bruto. A purificação do produto bruto por cromatografia instantânea em coluna em 75 g de sílica-gel (50% de CH_2Cl_2 /hexano $\rightarrow$ CH_2Cl_2 $\rightarrow$ 20% de EtOAc/ CH_2Cl_2 $\rightarrow$ 100% de EtOAc $\rightarrow$ 10% de MeOH/EtOAc, gradiente) forneceu 3,2 g (57%) de 22 que solidificou em repouso.

Etapa 2. Arilação de 22 com 23 para fornecer 24

Carbonato de cézio (4,89 g, 15,0 mmols), iodeto de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol), 1,10-fenantrolina (180 mg, 1,0 mmol), amida 22 (2,88 g,

10,7 mmols) e 1-(4-iodofenil)hexan-1-ol (23, preparado partindo de 4-iodobenzaldeído utilizando o método descrito para o bromoareno análogo em Old e Dinh, WO2006/098918, 3,34 g 11,0 mmols) e DMF (25 mL) foram combinados em um tubo que pode ser selado. O argônio foi borbulhado através da mistura durante 15 min, o tubo foi selado e a mistura foi aquecida a 80°C durante a noite. Após o resfriamento, a análise de HPLC mostrou que não ocorreu reação. Mais iodeto de cobre (I) (60 mg, 0,32 mmol) e 1,10-fenantrolina (180 mg, 1,0 mmol) foram adicionados e a mistura foi aquecida a 80 °C durante a noite. Após o resfriamento, a análise de HPLC mostrou que a reação estava quase completada. O EtOAc (100 mL) foi adicionado e a mistura foi filtrada através de 25 g de sílica-gel, lavando o bloco com EtOAc (150 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo para fornecer 3,7 g de um óleo bruto. A purificação do produto bruto por cromatografia instantânea em coluna em 50 g de sílica-gel (hexano → 25% de CH₂Cl₂/hexano → CH₂Cl₂ → 5% de EtOAc/CH₂Cl₂ → 25% de EtOAc/CH₂Cl₂, gradiente) forneceu 0,29 g (6%) de 24 na forma de um óleo marrom.

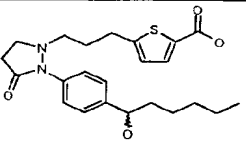
Etapas 3. Saponificação de 24 para fornecer 25

O hidróxido de lítio (0,22 mL de uma solução aquosa a 1,0 M, 0,22 mmol) foi adicionado a uma solução do éster 24 (20 mg, 0,045 mmol) em THF (0,22 mL). A solução foi aquecida a 40 °C durante 18 h, então resfriada à temperatura ambiente. A mistura foi fracionada entre HCl a 1,0 M (1 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), secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados a vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia em coluna em 4 g de sílica-gel (CH₂Cl₂ → 20% de MeOH/CH₂Cl₂) forneceu 11 mg (57%) do composto do título.

Com base nesta descrição, várias outras maneiras de preparar os compostos descritos aqui serão evidentes a um perito comum na arte.

Teste *in vitro*

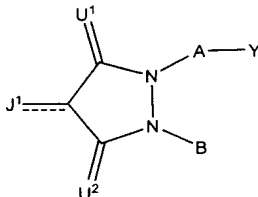
O Pedido de Patente U.S. Nº de Série 11/553.143, depositado em 26 de outubro de 2006, incorporado aqui como referência, descreve os métodos utilizados para a obtenção dos dados *in vitro* na tabela a seguir.

Estrutura	Dados EP2			Dados EP4		Outros Receptores (EC ₅₀ em nM)					
	79	1,8	251	NT	>10000	NA	NA	5068	NA	NA	NA

A descrição anterior detalha métodos e composições específicos que podem ser empregados na prática da presente invenção e representa o melhor modo considerado. Entretanto, é evidente para um perito comum na arte que compostos adicionais com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados de uma maneira análoga e que os compostos descritos também podem ser obtidos partindo de compostos iniciais através de reações químicas diferentes. Similarmente, composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e utilizadas com substancialmente o mesmo resultado. Assim, por mais detalhado o que foi citado anteriormente possa parecer no texto, não deve ser interpretado como limitante do âmbito geral contido aqui; ao invés disso, o âmbito da presente invenção deve ser restringido apenas pela construção de acordo com a lei das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que possui uma estrutura



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

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

Y é um grupo funcional de ácido orgânico ou uma amida ou um éster do mesmo que compreende até 14 átomos de carbono; ou

10 Y é hidroximetila ou um éter do mesmo que compreende até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

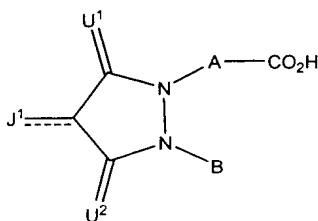
A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4 e em que 1 $-CH_2-$ pode ser substituído por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

U¹ e U² são independentemente hidrogênio, O ou S;

20 J¹ é H; O; OH; O-alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN; ou CF₃; e

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

2. Composto, caracterizado pelo fato de que é um ácido carboxílico ou um bioisostéreo do mesmo, o dito ácido carboxílico possuindo uma estrutura



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

mesmo;

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

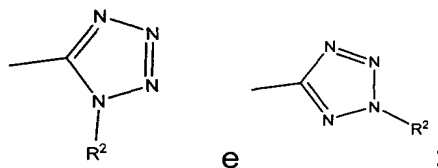
- 5 A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4 e em que 1 $-CH_2-$ pode ser substituído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

U^1 e U^2 são independentemente hidrogênio, O ou S;

- 10 J^1 é H; O; OH; O-alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; alquila que possui 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; F; Cl; Br; I; CN; ou CF_3 ; e

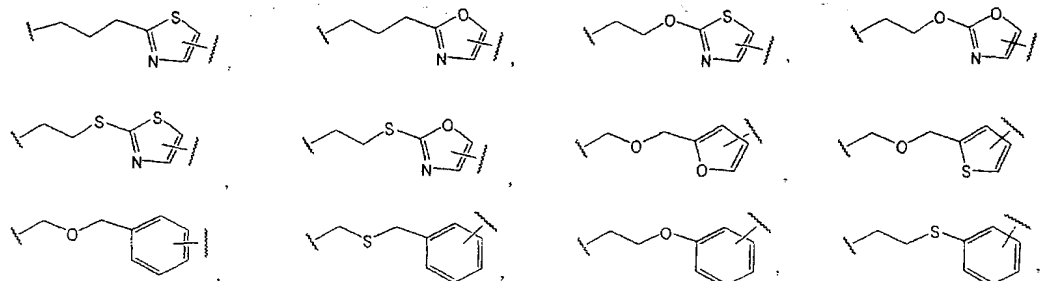
B é arila substituído ou heteroarila substituído.

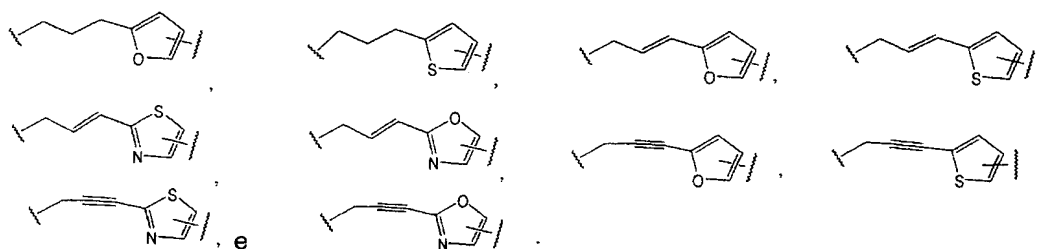
- 15 3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é selecionado dentre CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



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

- 20 4. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que A possui uma estrutura selecionada dentre:

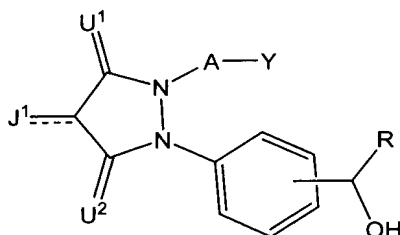




5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila, 6-hexila ou (Z)-6-hex-4-enila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que B é fenila substituída.

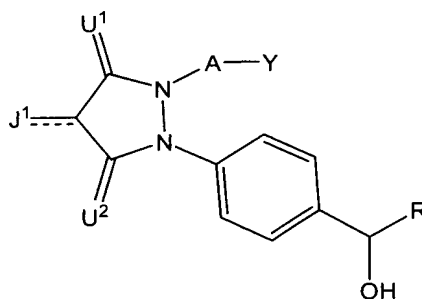
5 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que possui uma estrutura



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

10 em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que possui uma estrutura



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

15 em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

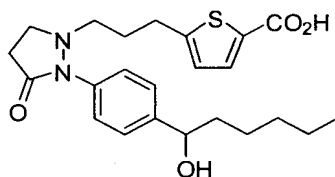
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que J é H.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 8, caracterizado pelo fato de que U^1 é H.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que U^2 é O.

12. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que possui a fórmula:



13. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de ser na produção de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

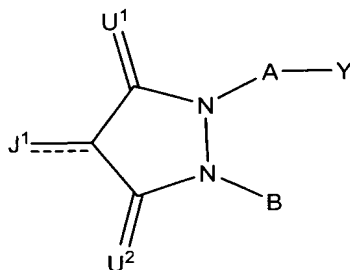
14. Método, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

15. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE N-ARIL OU N-HETEROARIL PIRAZOLIDINA E PIRAZOLIDINONA TERAPÊUTICOS**".

A presente invenção refere-se a um composto que possui uma
5 estrutura



e processos, composições e medicamentos terapêuticos relacionados ao mesmo são descritos aqui.