



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

(21) **PI0711187-8 A2**

(22) Data de Depósito: 30/04/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) Int.Cl.:
C07C 69/732 2006.01
C07C 69/738 2006.01
C07C 59/90 2006.01
A61P 27/06 2006.01
C07D 257/04 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS TERAPÊUTICOS**

(30) Prioridade Unionista: 04/05/2006 US 60/746,393

(73) Titular(es): Allergan, Inc

(72) Inventor(es): Jeremiah H. Nguyen, Yariv Donde

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007067736 de 30/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/130890 de 15/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS TERAPEUTICOS. Compostos de ciclopentano substituído terapêuticos, e composições, medicamentos, e métodos terapêuticos relacionados com eles são descritos aqui.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOS-
TOS TERAPÊUTICOS**".

ANTECEDENTES

Agentes hipotensivos oculares são úteis no tratamento de várias
5 condições hipertensivas oculares, tais como episódios hipertensivos ocula-
res de trabeculectomia pós-cirúrgica e pós-laser, glaucoma, e como auxilia-
res pré-cirúrgicos.

Glaucoma é uma doença do olho caracterizada por pressão in-
tra-ocular aumentada. Com base em sua etiologia, o glaucoma foi classifica-
10 do como primário ou secundário. Por exemplo, glaucoma primário em adul-
tos (glaucoma congênito) pode ser de ângulo aberto ou de fechamento de
ângulo agudo ou crônico. O glaucoma secundário resulta de doenças ocula-
res preexistentes tais como uveíte, tumor intra-ocular ou uma catarata au-
mentada.

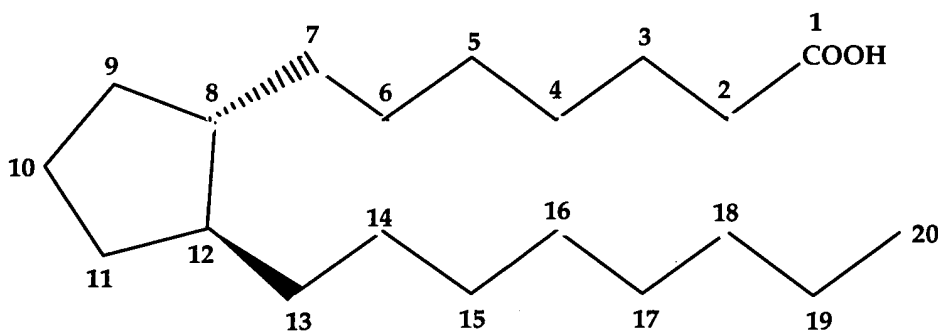
15 As causas adjacentes de glaucoma primário não são ainda co-
nhecidas. A tensão intra-ocular aumentada é devido à obstrução de esco-
amento de humor aquoso. Em glaucoma de ângulo aberto crônico, a câmara
anterior e suas estruturas anatômicas parecem normais, porém drenagem
do humor aquoso é impedida. Em glaucoma de fechamento de ângulo agudo
20 ou crônico, a câmara anterior é rasa, o ângulo de filtração é estreito, e a íris
pode obstruir a malha trabecular na entrada do canal de Schlemm. A dilata-
ção da pupila pode empurrar a raiz da íris para frente contra o ângulo, e po-
de produzir bloqueio pupilar e desse modo precipitar um ataque agudo. O-
lhos com ângulos de câmara anterior estreita são predispostos a ataques de
25 glaucoma de fechamento de ângulo agudo de vários graus de severidade.

Glaucoma secundário é causado por qualquer interferência com
o fluxo de humor aquoso da câmara posterior para dentro da câmara anterior
e subsequente, para dentro do canal de Schlemm. Doença inflamató-
ria do segmento anterior pode prevenir escape aquoso causando completa
30 sinéquia posterior na bomba da íris, e pode obstruir o canal de drenagem
com exudatos. Outras causas comuns são tumores intra-oculares, cataratas

aumentadas, oclusão de veia retinal central, trauma ao olho, procedimentos operativos e hemorragia intra-ocular.

Considerando todos os tipos juntos, glaucoma ocorre em torno de 2% de todas as pessoas durante a idade de 40 anos e pode ser assintótico durante anos antes de progredir para rápida perda de visão. Em casos onde a cirurgia não é indicada, antagonistas de β -adrenorreceptor tópicos têm sido tradicionalmente os fármacos de escolha para tratar glaucoma.

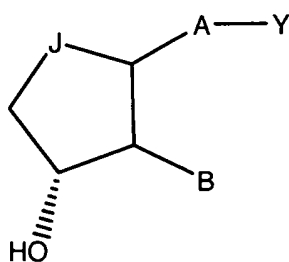
Certos eicosanóides e seus derivados são atualmente comercialmente disponíveis para uso em controle de glaucoma. Eicosanóides e derivados incluem numerosos compostos biologicamente importantes tais como prostaglandinas e seus derivados. As prostaglandinas podem ser descritas como derivados de ácido prostanóico que têm a seguinte fórmula estrutural:



Vários tipos de prostaglandinas são conhecidos, dependendo da estrutura e substituintes continuados no anel alicíclico do esqueleto de ácido prostanóico. Outra classificação é com base no número de ligações insaturadas na cadeia lateral indicada por subscritos numéricos após o tipo genérico de prostaglandin [e.g. prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)], e na configuração dos substituintes no anel alicíclico indicado por α ou β [por exemplo, prostaglandina F₂ α (PGF₂ β)].

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

É descrito aqui um composto tendo uma estrutura

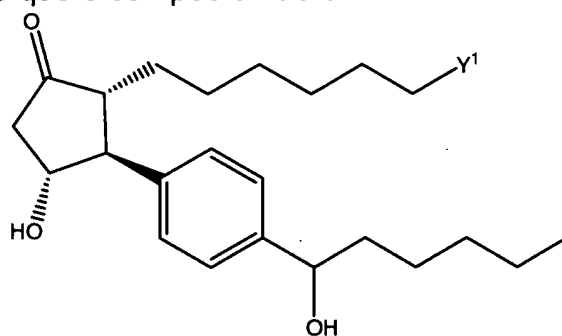


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;
em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster
deste compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um
éter deste compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo fun-
5 cional de tetrazolila;

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 pode ser substituído 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;

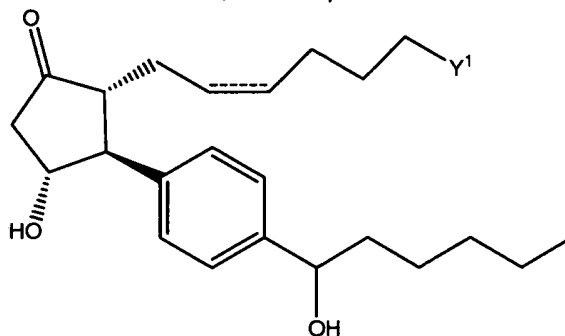
10 J é $C=O$, $CHOH$, CHF , $CHCl$, $CHBr$, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , ou $CHCN$;
e

B é heteroarila ou arila substituída
com a condição de que o composto não é



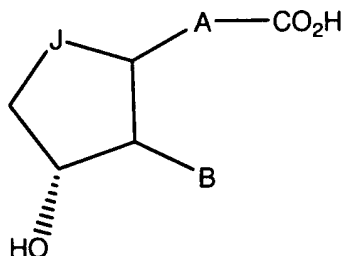
em que Y^1 é CO_2H ou uma amida deste.

15 Em outra modalidade, o composto não é



em que Y^1 é CO_2H ou uma amida deste.

É também descrito aqui um ácido carboxílico ou um bioisóstere deste, o referido ácido carboxílico tendo a estrutura



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

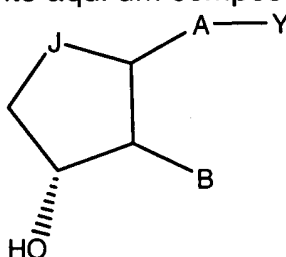
- em que A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono pode ser substituído por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e em que um CH_2 pode ser substituído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

J é $C=O$, $CHOH$, CHF , $CHCl$, $CHBr$, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , ou $CHCN$;

10 e

B é arila ou heteroarila substituída.

É também descrito aqui um composto tendo a estrutura



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

- em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou 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 de tetrazolila;

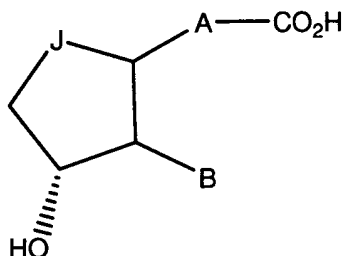
- A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono pode ser substituído por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e em que um CH_2 pode ser substituído por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

- J é $C=O$, $CHOH$, CHF , $CHCl$, $CHBr$, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , ou $CHCN$;

e

B é C₁₋₁₀ heteroarila ou arila substituída por oxoalquila.

É também descrito aqui um ácido carboxílico ou um bioisóstere deste, o referido ácido carboxílico tendo a estrutura



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

- 5 em que 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 substituído 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 CH₂ pode ser substituído por S ou O;
J é C=O, CHOH, CHF, CHCl, CHBr, CF₂, CCl₂, CBr₂, ou CHCN;

10 e

B é C₁₋₁₀ heteroarila ou arila substituída por oxoalquila.

- "Bioisósteres são substituintes ou grupos que têm similaridades químicas ou físicas, e que produzem propriedades biológicas amplamente similares". Silverman, Richard B., The Organic Chemistry of Drug Design e
15 Drug Action, 2^a Edição, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, p. 29.

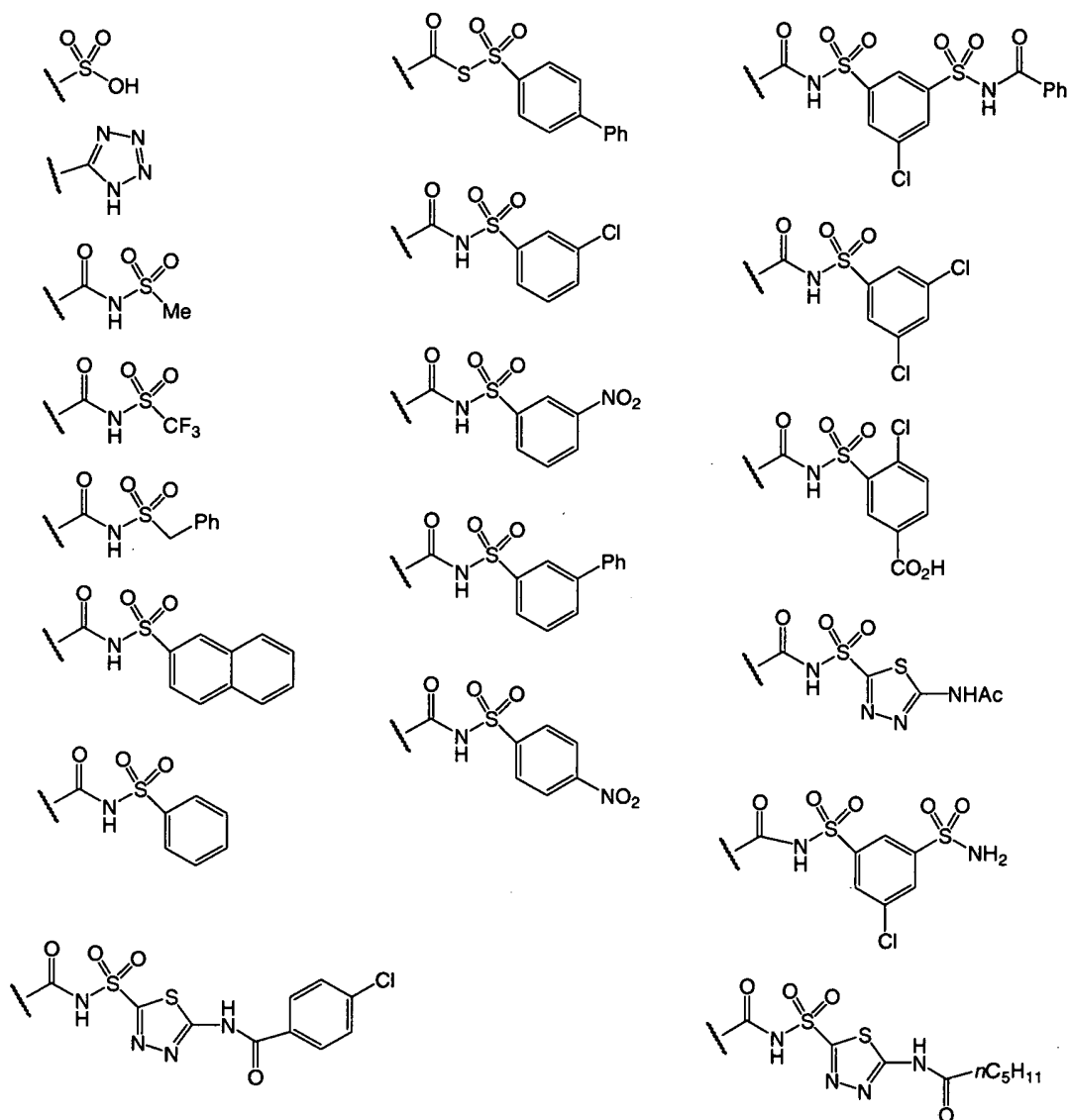
- Ao mesmo tempo que não pretendendo ser limitantes, grupos funcionais de ácido orgânico são bioisósteres de ácidos carboxílicos. Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ácido em uma molécula orgânica. Ao mesmo tempo que não pretendendo ser limitantes, grupos
20 funcionais de ácido orgânico podem compreender um óxido de carbono, enxofre, ou fósforo. Desse modo, ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em certos compostos Y é um grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfônico, ou fosfônico.

- Adicionalmente, uma amida ou éster de um dos ácidos orgânicos mostrados acima compreendendo até 14 átomos de carbono é também
25 contemplado. Em um éster, uma porção de hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo, CO₂Me, CO₂Et, etc.

Em uma amida, um grupo amina substitui um OH do ácido. Exemplos de amidas incluem $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, e $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ onde R^2 é independentemente H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, fenila, ou bifenila. Porções tais como $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ são também amidas do ácido carboxílico, não obstante o fato de que elas podem também serem consideradas ser amidas do ácido sulfônico $\text{R}^2\text{-SO}_3\text{H}$. As seguintes amidas são também especificamente contempladas, CONSO_2 -bifenila, CONSO_2 -fenila, CONSO_2 -heteroarila, e CONSO_2 -naftila. A bifenila, fenila, heteroarila, ou naftila pode ser substituída ou não-substituída.

- 10 Han e outro (Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 15 (2005) 3487-3490) mostraram recentemente que os grupos mostrados abaixo são bioisósteres adequados para um ácido carboxílico. A atividade de compostos com estes grupos na inibição de HCV NS3 protease foi comparável a compostos superiores ou similares onde o grupo é substituído por CO_2H . Desse modo, Y pode ser qualquer grupo representado abaixo.
- 15

Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Han e outro

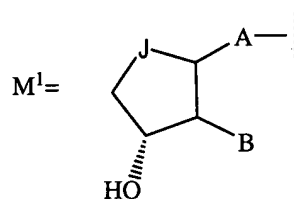
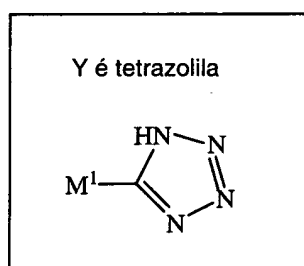


- 5 Ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção, de modo algum, Y pode também ser hidroximetila ou um éter deste compreendendo até 14 átomos de carbono. Um éter é um grupo funcional em que um hidrogênio de uma hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, etc. Estes grupos são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

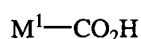
- 10 "Até 14 átomos de carbono" significa que toda a porção Y, incluindo o carbono de carbonila de uma amida ou éster de ácido carboxílico, e ambos os átomos de carbono no $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}$ de um éter tem 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14 átomos de carbono.

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

- 5 Ao mesmo tempo que não pretendendo ser limitantes, exemplos de compostos tendo o Y identificado são representados abaixo. Nestes exemplos, R é H ou hidrocarbila, submetido a restrições definidas aqui. Cada estrutura abaixo representa uma modalidade específica que é individualmente contemplada, bem como sais farmacologicamente aceitáveis e pró-fármacos de compostos que são representados pelas estruturas. Entretanto,
- 10 outros exemplos são possíveis que não podem incluir-se no escopo das estruturas mostradas abaixo.

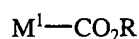


Ácidos orgânico



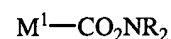
Ácido carboxílico

Ésteres



Éster de ácido carboxílico

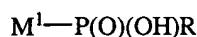
Amidas



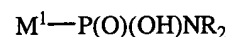
Amida de ácido carboxílico



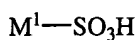
Ácido fosfônico



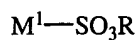
Éster de ácido fosfônico



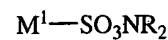
Amida de ácido fosfônico



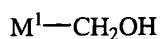
Ácido sulfônico



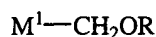
Éster de ácido sulfônico



Amida de ácido sulfônico



Y é hidroximetila



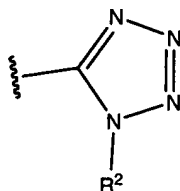
Éter

Um grupo funcional de tetrazolila é outro bioisóstere de um ácido carboxílico. Um grupo funcional tetrazolila não-substituída tem duas formas tautoméricas, que podem rapidamente interconverter meios aquosos ou bio-

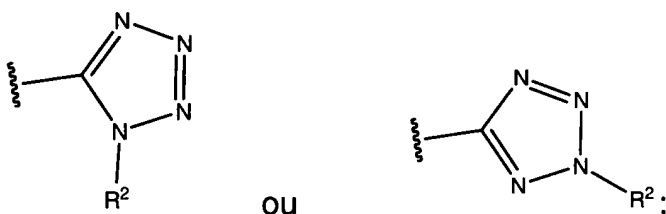
lógicos, e são desse modo equivalentes entre si. Estes tautômeros são mostrados abaixo.



Adicionalmente, se R^2 é C_1 - C_6 alquila, fenila, ou bifenila, outras formas isoméricas do grupo funcional tetrazolila tal como aquele mostrado abaixo são também possíveis, e hidrocarbila não-substituída e tetrazolila substituída até C_{12} são considerados incluírem-se no escopo do termo "tetrazolila".



Ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, 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 ,

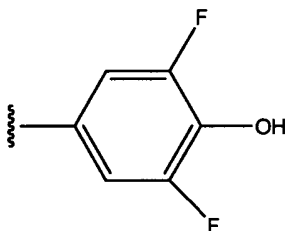
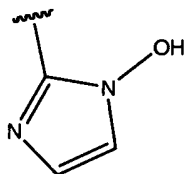
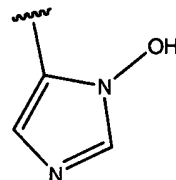
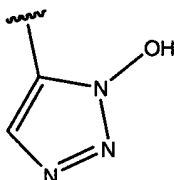
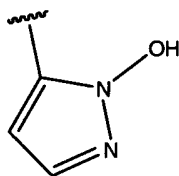
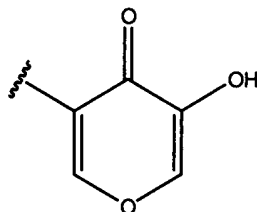
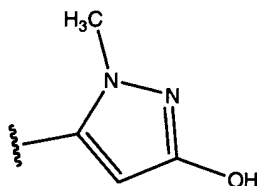
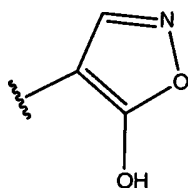
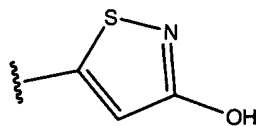
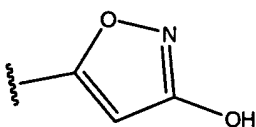
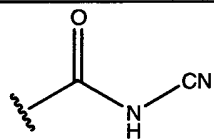


ou

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

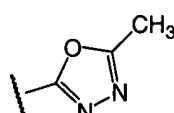
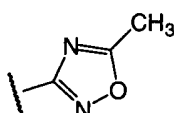
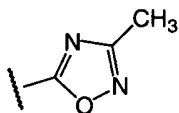
De acordo com Silverman (p. 30), as porções mostradas abaixo são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Silverman



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

Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Orlek e outro



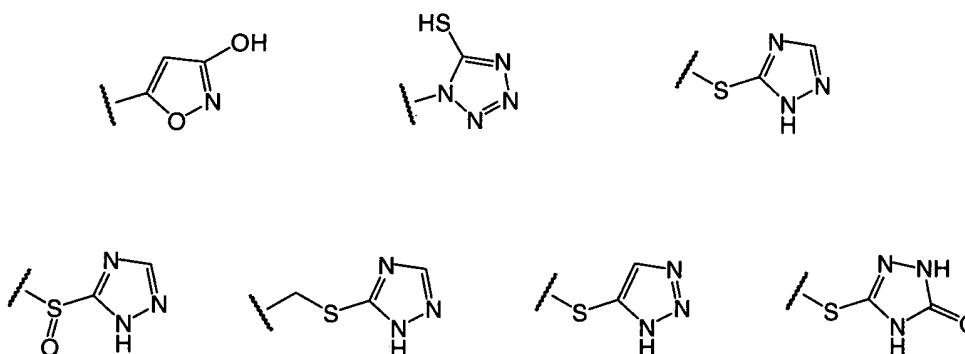
ram heterociclos acídicos como bioisósteres adequados para um tetrazol. Estas substituições de ácido carboxílico foram mostradas serem potentes antagonistas de receptor de angiotensina II tendo estabilidade metabólica melhorada.

5 Bioisósteres de tetrazol de acordo com Kohara e outro



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

10 Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Drysdale e outro

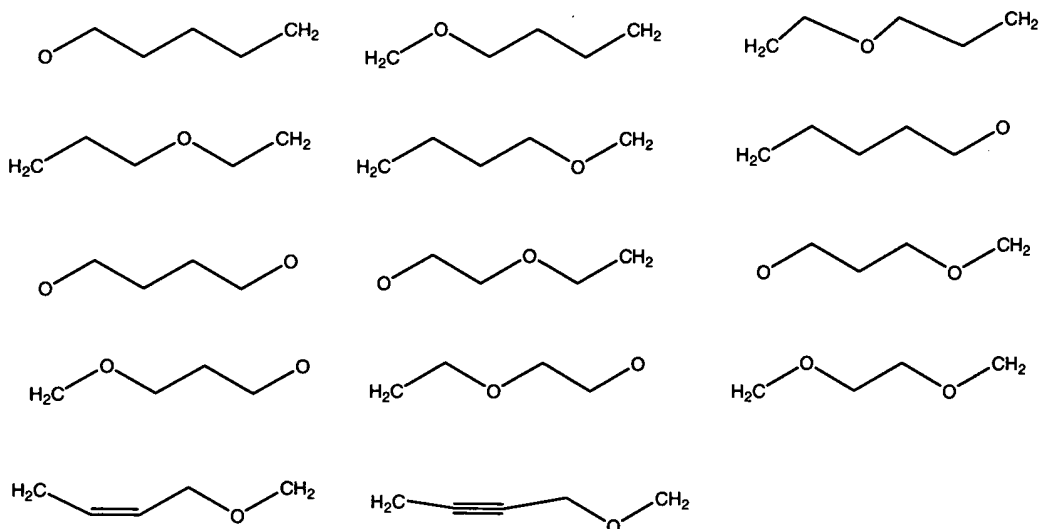


- Em relação à identidade de A descrita nas estruturas químicas apresentadas aqui, A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e em que um CH_2 pode ser substituído com S ou O.
- 15

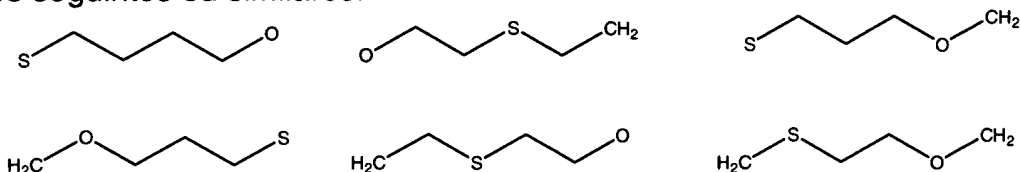
Ao mesmo tempo que não pretendendo ser limitantes, A pode ser $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

- Alternativamente, A pode ser um grupo que está relacionado a uma destas três porções em que qualquer carbono é substituído com S e/ou O. Por exemplo, ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, A pode ser uma porção onde S substitui um ou dois átomos de carbono tal como um dos seguintes ou similares.
- 20





Alternativamente, ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, A pode ter um O substituindo um átomo de carbono e um S substituindo outro átomo de carbono, tal como um dos seguintes ou similares.



- 5 Alternativamente, ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, 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 um CH_2 pode ser substituído com S ou O. Em
- 10 outras palavras, ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em uma modalidade A compreende 1, 2, 3, ou 4 porções de CH_2 e Ar, por exemplo, $-CH_2-Ar-$, $-(CH_2)_2-Ar-$, $-CH_2-Ar-CH_2-$, $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$, e similares;

- Em outra modalidade A compreende: O; 0, 1, 2, ou 3 porções de CH_2 ; e Ar, por exemplo, $-O-Ar-$, $Ar-CH_2-O-$, $-O-Ar-(CH_2)_2-$, $-O-CH_2-Ar-$, $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2$, e similares; ou
- 15

Em outra modalidade A compreende: S; 0, 1, 2, ou 3 porções de CH_2 ; e Ar, por exemplo, $-S-Ar-$, $Ar-CH_2-S-$, $-S-Ar-(CH_2)_2-$, $-S-CH_2-Ar-$, $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_2-S-Ar$, e similares.

- Em outra modalidade, a soma de m e o é 2, 3, ou 4 em que um
- 20 CH_2 pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 3 em que um CH₂ pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 2 em que um CH₂ pode ser substituído com S ou O.

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

Interarileno ou heterointerarileno refere-se a um anel ou sistema de anel arila ou um anel ou sistema de anel heteroarila que conecta duas outras partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel nas duas posições de anel distintas. Interarileno ou heterointerarileno podem ser substituídos ou não-substituídos. Interarileno ou heterointerarileno não-substituído não tem nenhum substituinte exceto as duas partes da molécula que ele conecta. Interarileno ou heterointerarileno substituído tem substituintes além das duas partes da molécula que ele conecta.

- 15 Em uma modalidade, Ar é interfenileno substituído ou não-substituído, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno, e intertiazolileno. Em outra modalidade Ar é interfenileno (Ph). Em outra modalidade A é -(CH₂)₂-Ph-. Ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, 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 requerido para um substituinte particular também será incluído. Um substituinte deve ser estável o suficiente para o composto ser útil como descrito aqui. Além dos átomos listados acima, um substituinte pode também ter um
- 20 cátion de metal ou qualquer outro cátion estável tendo um átomo não listado acima se o substituinte for ácido e a forma de sal for estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal de -O⁻Na⁺ ou CO₂H pode formar um sal de CO₂⁻K⁺. Qualquer cátion do sal não é contado nos "4 ou menos átomos pesados". Desse modo, o substituinte pode ser:

- 30 hidrocarbila tendo até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até C₄, alqueni-la, alquinila, e similares;
- hidrocarbiloxi até C₃;

ácido orgânico tal como CO_2H , SO_3H , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, e similares, e sais destes;

CF_3 ;

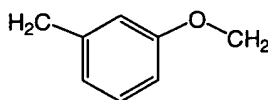
halo, tais como F, Cl, ou Br;

hidroxila;

- 5 grupos funcionais de NH_2 e alquilamina até C_3 ;
outros substituintes contendo N ou S tal como CN, NO_2 , e similares;
e os similares.

10 Em uma modalidade, A é $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar-(CH}_2)_o-$ em que Ar é interfenileno, a soma de m e o é 1, 2, ou 3, e em que um CH_2 pode ser substituído com S ou O.

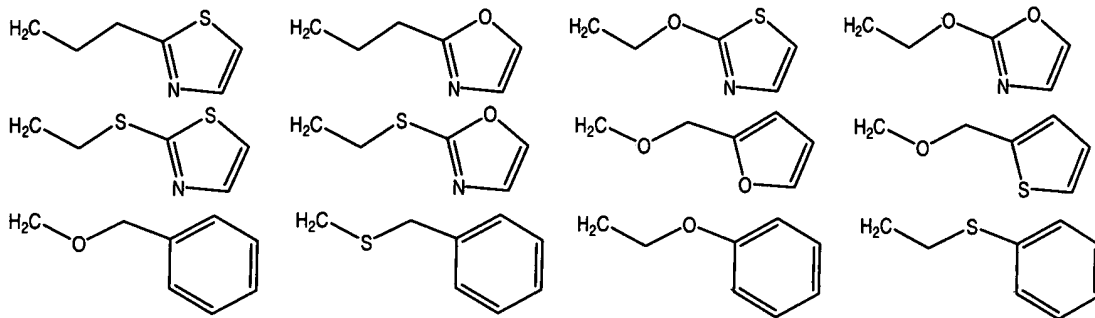
Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{-Ar-OCH}_2-$. Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{-Ar-OCH}_2-$ e Ar é interfenileno. Em outra modalidade, Ar é ligado nas posições 1 e 3, de outro modo conhecido como *m*-interfenileno, tal como quando A tem a estrutura mostrada abaixo.



- 15 Em 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 pode ser substituído com S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ em que um CH_2 pode ser substituído com S ou O.

- 20 Em 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 pode ser substituído com S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$.

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



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

- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$.
- Em outra modalidade, A é $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$.
- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$.
- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$.
- 5 Em outra modalidade, A é $-(\text{CH}_2)_6$.
- Em outra modalidade, A é *Cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$.
- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3$.
- Em outra modalidade, A é $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$.
- Em outra modalidade, A é $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$.
- 10 Em outra modalidade, A é *Cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$.
- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$.
- Em outra modalidade, A é $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$.
- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, em que Ph é interfe-
nileno.
- 15 Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, em que mPh é *m*-
interfenileno.
- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4$.
- Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, em que Ar é 2,5-
intertienileno.
- 20 Em outra modalidade, A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, em que Ar é 2,5-
interfurileno.
- Em outra modalidade, A é (3-metilfenóxi)metila.
- Em outra modalidade, A é (4-but-2-inilóxi)metila.
- Em outra modalidade, A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.
- 25 Em outra modalidade, A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.
- Em outra modalidade, A é 3-metoximetil)fenila.
- Em outra modalidade, A é 3-(3-propil)fenila.
- Em outra modalidade, A é 3-metilfenetila.
- Em outra modalidade, A é 4-(2-etil)fenila.
- 30 Em outra modalidade, A é 4-fenetila.
- Em outra modalidade, A é 4-metoxibutila.
- Em outra modalidade, A é 5-(metoximetil)furan-2-ila.

Em outra modalidade, A é 5-(metoximetil)tiofen-2-ila.

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

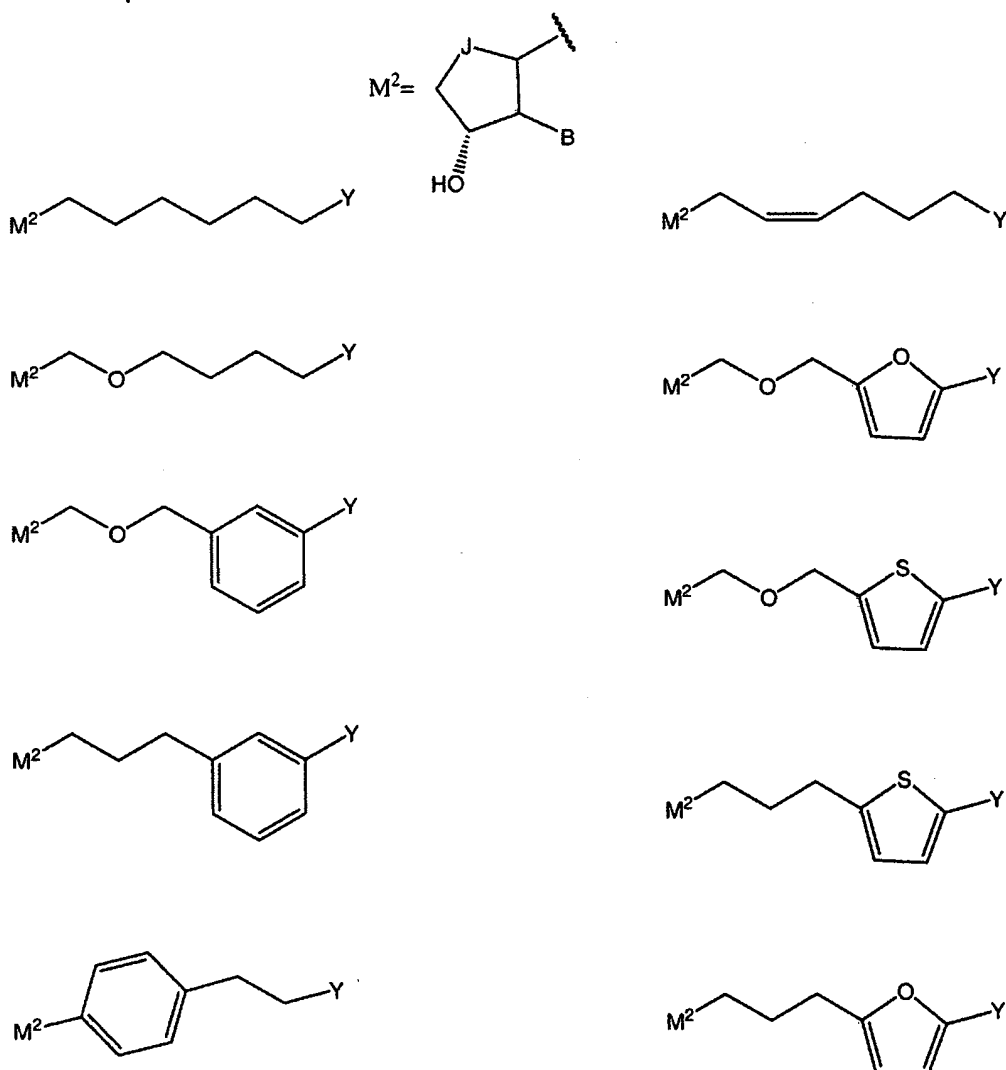
Em outra modalidade, A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

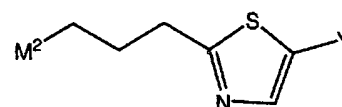
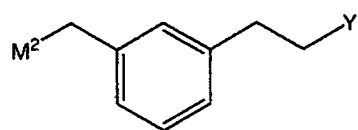
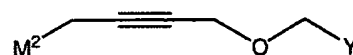
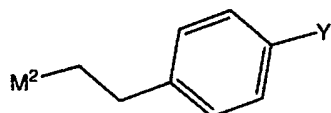
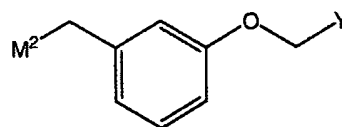
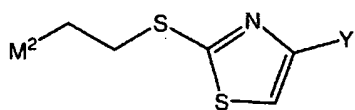
Em outra modalidade, A é 6-hexila.

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

Em outra modalidade, A é $-(CH_2)_3Ar-$, $-O(CH_2)_2Ar-$, $-CH_2OCH_2Ar-$, $-(CH_2)_2OAr$, $-O(CH_2)_2Ar-$, $-CH_2OCH_2Ar-$, ou $-(CH_2)_2OAr-$, em que Ar é inter-heteroarileno monocíclico.

10 Compostos de acordo com cada das estruturas representadas abaixo, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e pró-fármacos destes, são contemplados como modalidades individuais. Em outras palavras, cada estrutura representa uma modalidade diferente.

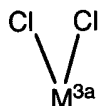
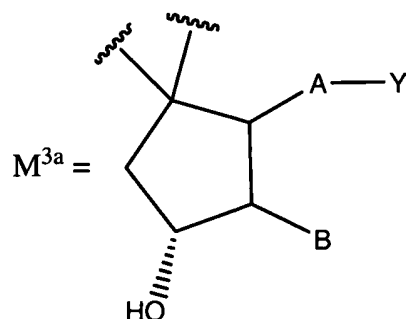
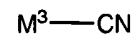
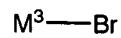
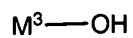
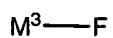
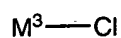
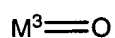
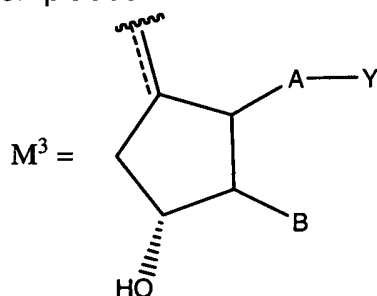




J é C=O, CHOH, CHF, CHCl, CHBr, CF₂, CCl₂, CBr₂, ou CHCN.

Desse modo, cada estrutura representada abaixo representa uma modalidade de composto que é individualmente contemplada. Os sais e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis de compostos de acordo com as estruturas

5 abaixo são também contemplados.



Arla é um anel ou sistema de anel aromático tal 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 de anel são substituídos por N, O, e/ou S. Ao mesmo tempo que não pretendendo ser limitantes, exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizololila, indolila, e similares.

Um substituinte de arila ou heteroarila pode ter até 20 átomos de não-hidrogênio cada em qualquer combinação estável e como muitos átomos de hidrogênio quando necessário, em que os átomos de não-hidrogênio são C, N, O, S, P, F, Cl, Br, e/ou I em qualquer combinação estável. Entretanto, o número total de átomos de não-hidrogênio em todos os substituintes combinados deve também ser 20 ou menos. Um substituinte deve ser suficientemente estável para o composto a ser útil como descrito aqui. Além dos átomos listados acima, um substituinte pode também ter 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 de $\text{-O}^-\text{Na}^+$ ou CO_2H pode formar um sal de CO_2^-K^+ . Desse modo, ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, um substituinte pode ser:

hidrocarbila, isto é, a porção consistindo em apenas carbono e hidrogênio tal como alquila, alquenila, alquinila, e similares, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica, e combinações destes;

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

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

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

hidroxihidrocarbila, significando hidrocarbilo-OH tais 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 até 19 átomos de carbono;

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

5 halogênio, tal como cloro, fluoro, bromo, e similares

fluorocarbila, tal como CF_3 , CF_2CF_3 , etc.;

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

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

10 Heteroarila ou arila substituída pode ter tantos substituintes quanto o anel ou sistema de anel suportará, e os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Desse modo, por exemplo, um anel arila ou um anel heteroarila pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH , e F ; CN , NO_2 , e etila; e similares incluindo qualquer substituinte concebível ou combinação de substituinte possível considerando esta 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

20 anel policíclico, um anel aromático ou heteroaromático, não um anel não-aromático, deve ser ligado ao restante da molécula. Em outras palavras, em qualquer estrutura representando -B aqui, onde - é uma ligação, a ligação é uma ligação direta a um anel aromático.

Em uma modalidade, B é arila ou heteroarila substituída.

25 Em outra modalidade, B é fenila substituída.

Em outra modalidade, B não tem nenhum átomo de halogênio.

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

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

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

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

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

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

- Em outra modalidade, B é 4-(1-hidroxipentil)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(1-hidroxipropil)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(3-hidróxi-2-metilheptan-2-il)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(3-hidróxi-2-metiloctan-2-il)fenila.
 5 Em outra modalidade, B é 1-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-5-ila.
 Em outra modalidade, B é 2,3-diidro-1H-inden-5-ila.
 Em outra modalidade, B é 3-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)feni-
 la.
- Em outra modalidade, B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilhexil)fenila.
 10 Em outra modalidade, B é 4-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)feni-
 la.
- Em outra modalidade, B é 4-terc-butilfenila.
 Em outra modalidade, B é 4-hexilfenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.
 15 Em outra modalidade, B é 4-(1-hidróxi-3-fenilpropil)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(1-hidroxiciclobutil)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(2-ciclohexil-1-hidroxietil)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(3-ciclohexil-1-hidroxipropil)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(ciclohexil(hidróxi)metil)fenila.
 20 Em outra modalidade, B é 4-(ciclohexilmetil)fenila.
 Em outra modalidade, B é 4-(hidróxi(fenil)metil)fenila.
 Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura
 "C1-10" hidrocarbila é hidrocarbila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
 ou 10 átomos de carbono.
- 25 Hidrocarbila é uma porção consistindo apenas em carbono e
 hidrogênio, e inclui, porém não está limitada a alquila, alquenila, alquinila, e
 similares, e em alguns casos arila, e combinações destes.
- Alquila é hidrocarbila não tendo nenhuma ligação dupla ou tripla
 incluindo:
- 30 alquila linear tal como metila, etila, propila, n-butila, n-pentila, n-
 hexila, e similares;
alquila ramificada tal como isopropila, isômeros de butila ramifi-

cada (isto é, sec-butila, terc-butila, etc.), isômeros de pentila ramificada (isto é, isopentila, etc.), isômeros de hexila ramificada, e fragmentos de alquila ramificada superior;

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

fragmentos de alquila consistindo tanto em componentes cíclicos quanto não-cíclicos, seja linear ou ramificado, que podem ser ligados ao restante da molécula em qualquer posição disponível incluindo terminal, interna, ou átomos de carbono de anel.

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

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

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

20 Arilalquila é a alquila que é substituída com arila. Em outras palavras, a alquila conecta a arila à parte restante da molécula. Exemplos são -CH₂-Fenila, -CH₂-CH₂-fenila, e similares. A arilalquila pode ou não ser hidrocarbila, dependendo se ela tem substituintes com heteroátomos.

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

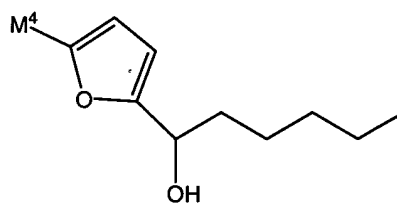
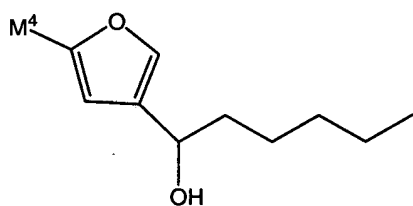
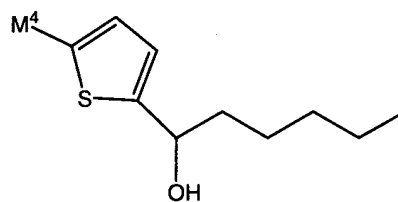
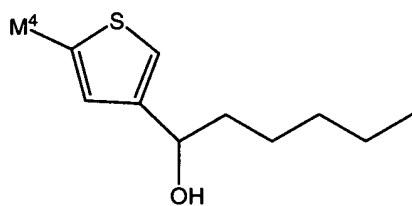
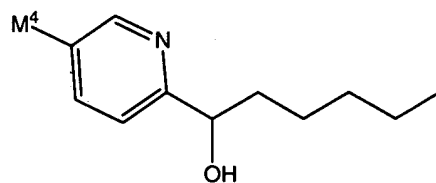
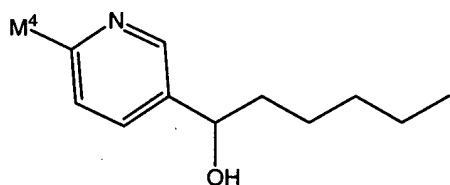
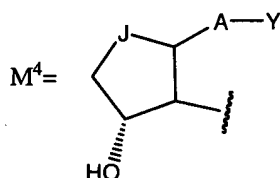
Combinações dos acima são também possíveis.

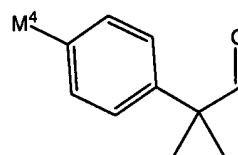
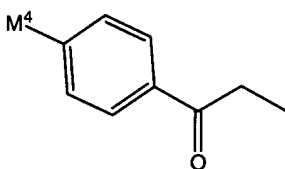
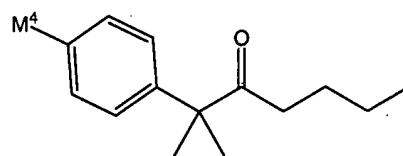
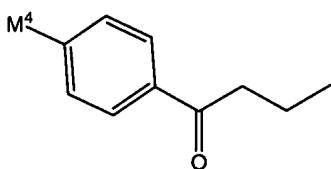
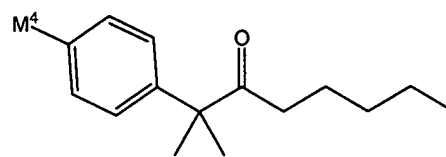
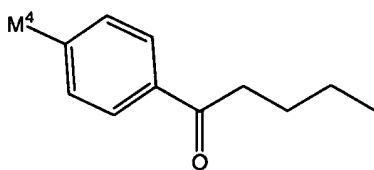
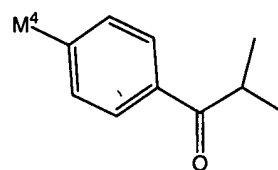
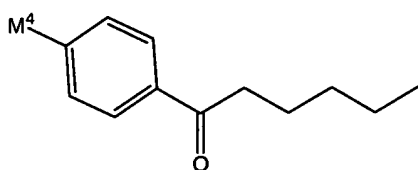
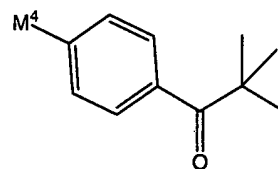
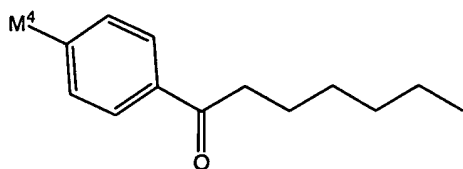
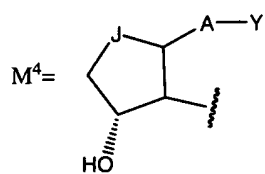
30 Oxoalquila é alquila em que um átomo de carbono é C=O. C₁₋₁₀ oxoalquila é oxoalquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, ou 10 átomos de carbono. A porção oxialquila pode também formar um anel com o grupo arila ou heteroarila. Desse modo, por exemplo, B pode ser substituída ou não-substituída tetralonila, indanonila, ou similares.

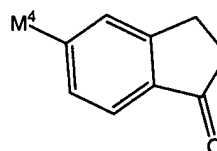
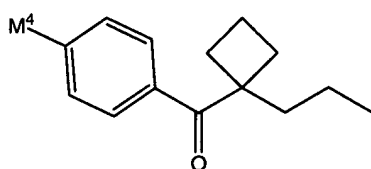
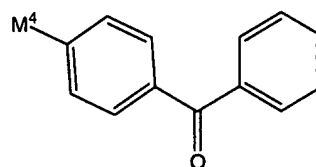
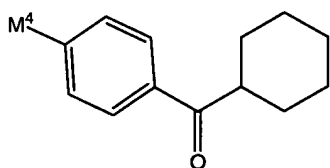
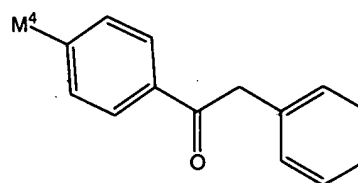
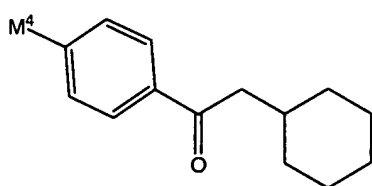
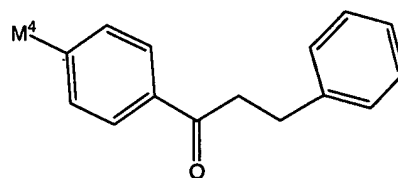
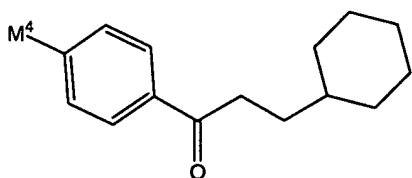
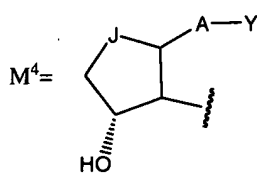
Em outra modalidade, B é C₁₋₁₀ fenila substituída por oxoalquila.

Desse modo, cada das estruturas abaixo é contemplada. Estas estruturas, ou sais farmacêuticamente aceitáveis destas, ou pró-fármacos destas, individualmente representa um composto que é uma modalidade contemplada aqui. Em outras palavras, cada estrutura representa uma modalidade diferente.

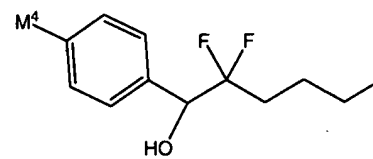
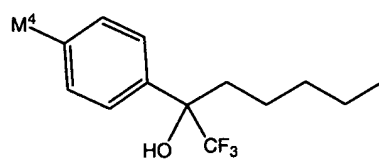
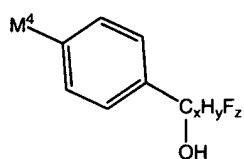
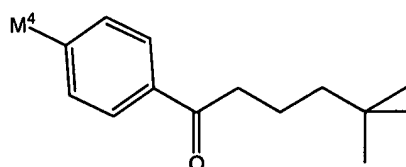
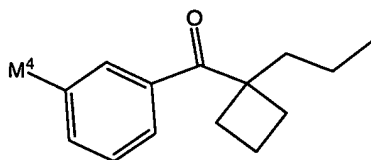
5







}



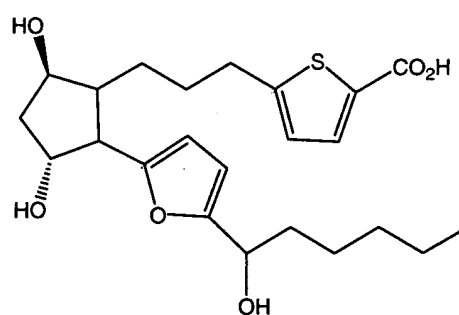
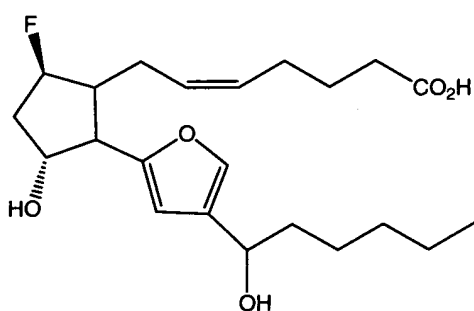
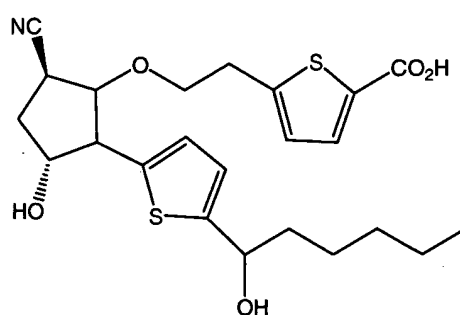
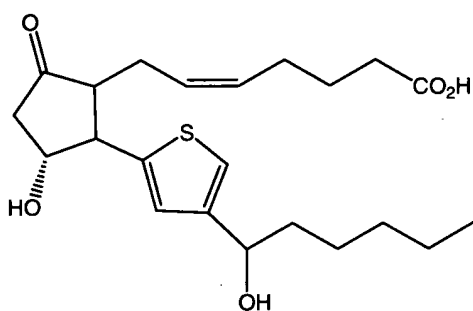
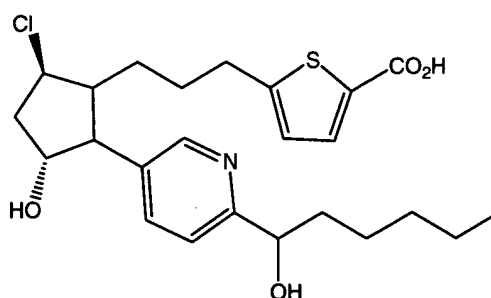
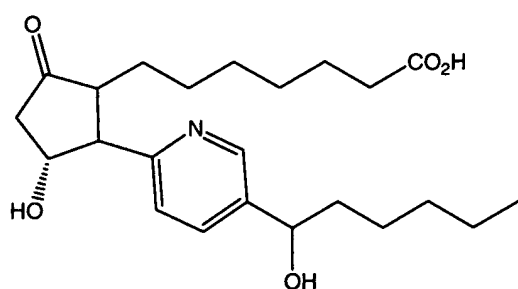
Nas modalidades acima, x é 5, 6, ou 7, e $y + z$ é $2x + 1$.

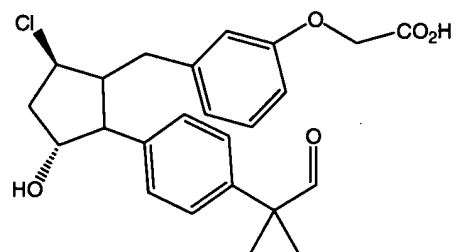
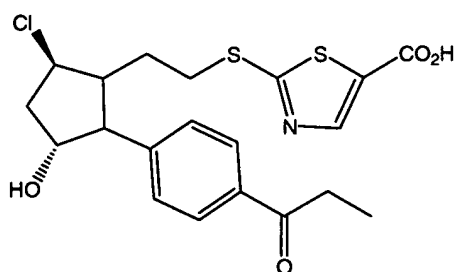
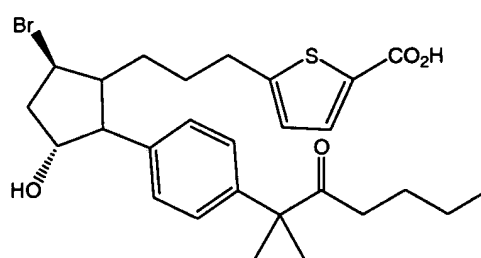
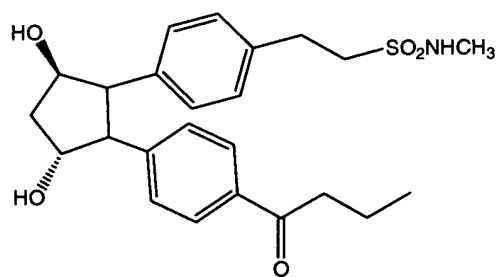
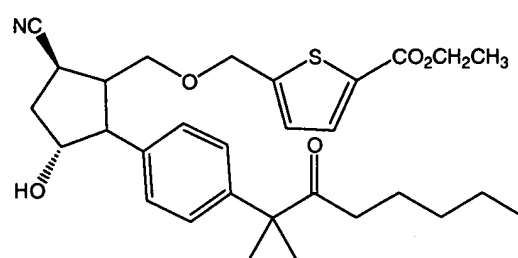
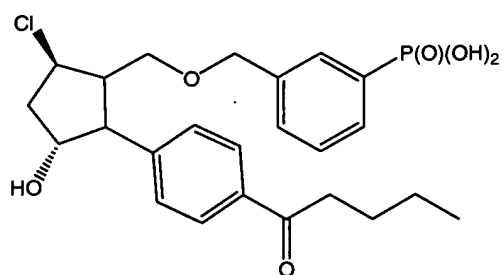
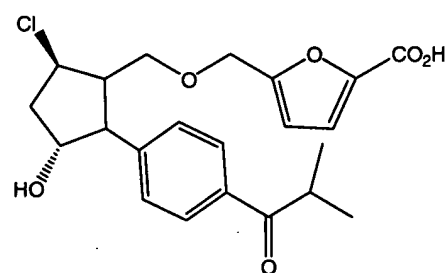
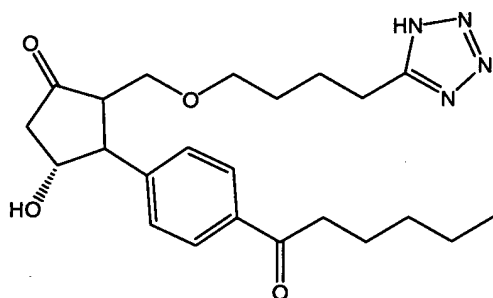
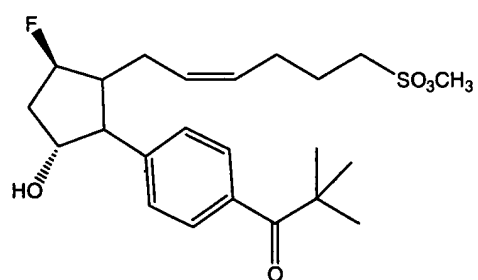
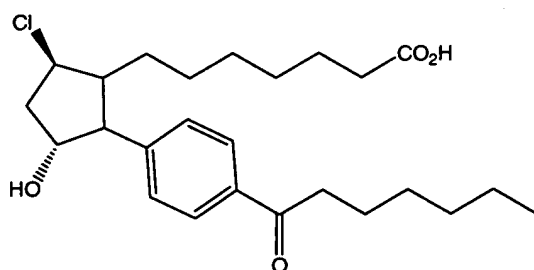
Em uma modalidade, x é 5 e $y + z$ é 11.

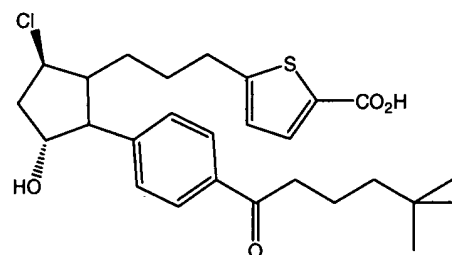
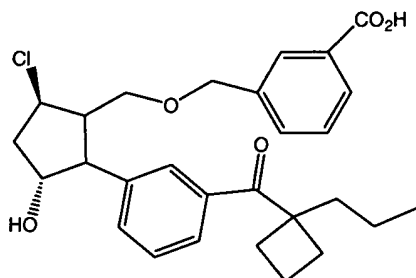
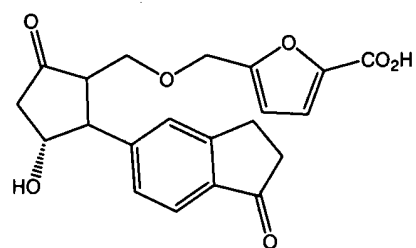
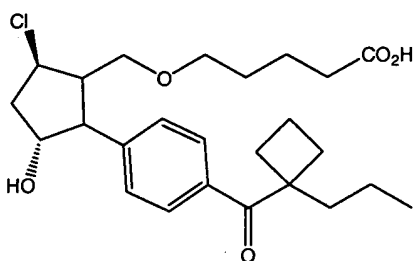
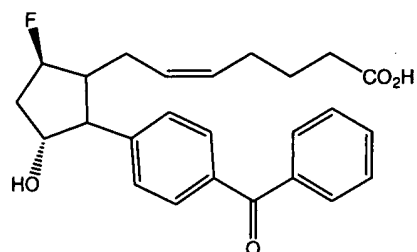
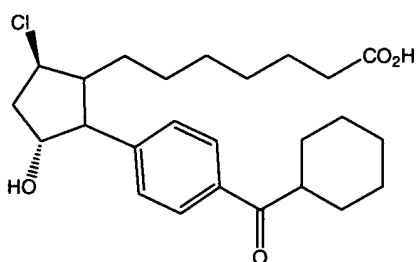
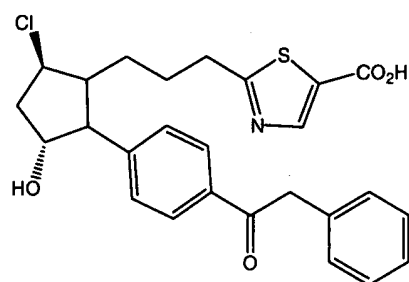
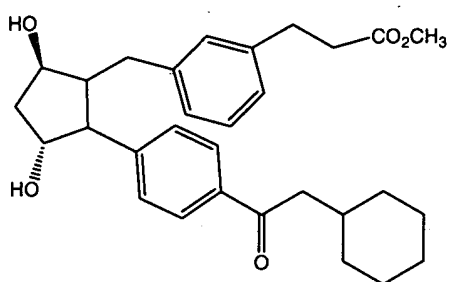
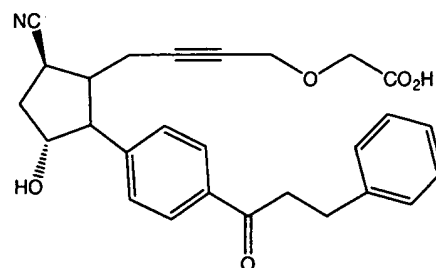
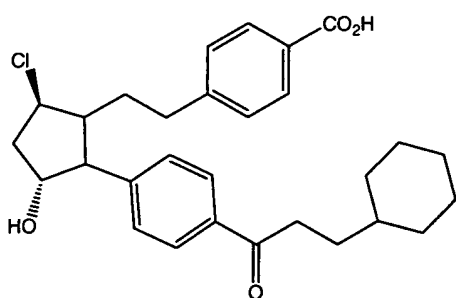
Em outra modalidade, x é 6 e $y + z$ é 13.

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

Exemplos hipotéticos de compostos úteis são mostrados abaixo.







Outros compostos úteis incluem:

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (2);

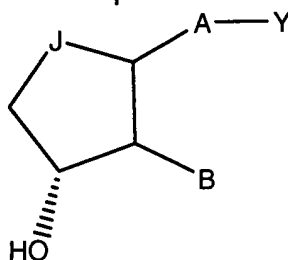
Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (3); e

Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (4).

Exemplos de composto:

Os seguintes são exemplos hipotéticos de compostos úteis:

- 5 **Exemplo de Composto 1.** Um composto tendo a estrutura



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

em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou 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 de tetrazolila;

- 10

A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono pode ser substituído 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;

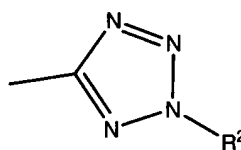
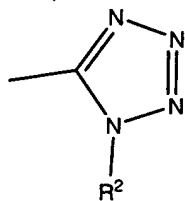
- 15 J é $C=O$, $CHOH$, CHF , $CHCl$, $CHBr$, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , ou $CHCN$;

e

B é C_{1-10} heteroarila ou arila substituída por oxoalquila.

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

- 20



e

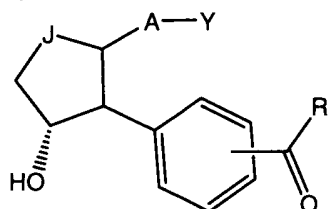
;

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

Exemplo de Composto 3. O composto de acordo com qualquer um dos

exemplos de composto 1 a 8 em que B é fenila substituída.

Exemplo de Composto 4. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 3 tendo a estrutura



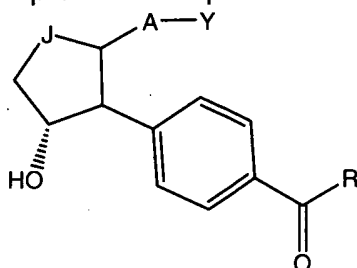
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;

5 R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

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.

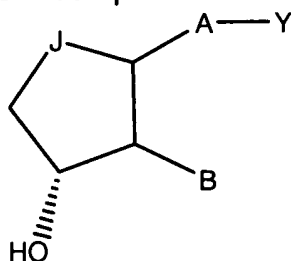
10 **Exemplo de Composto 7.** O composto de acordo com o exemplo de composto qualquer um dos exemplos de composto 1 a 6 tendo a estrutura



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

R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Exemplo de Composto 8. Um composto tendo a estrutura



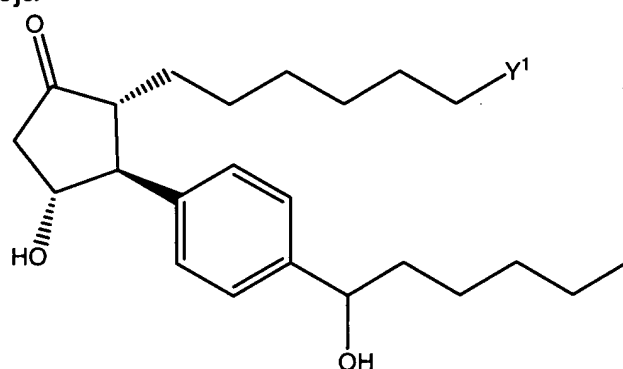
15 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;

em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou 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 de 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 pode ser substituído 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;

5 J é $C=O$, $CHOH$, CHF , $CHCl$, $CHBr$, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , ou $CHCN$;
e

B é heteroarila ou arila substituída com a condição de que o composto não seja



em que Y^1 é CO_2H ou uma amida ou um ácido carboxílico.

10 O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é (3-metilfenóxi)metila.

Exemplo de Composto 9. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é (4-but-2-inilóxi)metila.

15 **Exemplo de Composto 10.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

Exemplo de Composto 11. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.

Exemplo de Composto 12. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 3-metoximetil)fenila.

20 **Exemplo de Composto 13.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 3-(3-propilfenila).

Exemplo de Composto 14. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 3-metilfenetila.

25 **Exemplo de Composto 15.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 4-(2-etil)fenila.

Exemplo de Composto 16. O composto de acordo com qualquer um dos

exemplos de composto 1 a 8 em que A é 4-fenetila.

Exemplo de Composto 17. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 4-metoxibutila.

Exemplo de Composto 18. O composto de acordo com qualquer um dos
5 exemplos de composto 1 a 8 em que A é 5-(metoximetil)furan-2-ila.

Exemplo de Composto 19. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 5-(metoximetil)tiofen-2-ila.

Exemplo de Composto 20. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 5-(3-propil)furan-2-ila.

10 **Exemplo de Composto 21.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

Exemplo de Composto 22. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é 6-hexila.

15 **Exemplo de Composto 23.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 8 em que A é (Z)-6-hex-4-enila.

Exemplo de Composto 24. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 8 a 24 em que B é 3-(1-hidroxihexil)tiofen-2-ila.

Exemplo de Composto 25. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 8 a 24 em que B é 3-(1-hidroxiexil)tiofen-3-ila.

20 **Exemplo de Composto 26.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 8 a 24 em que B é 3-(1-hidroxiexil)furan-2-ila.

Exemplo de Composto 27. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 8 a 24 em que B é 3-(1-hidroxiexil)furan-3-ila.

25 **Exemplo de Composto 28.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 8 a 24 em que B é 3-(1-hidroxihexil)piridin-2-ila.

Exemplo de Composto 29. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 8 a 24 em que B é 3-(1-hidroxiexil)piridin-3-ila.

30 Os seguintes são exemplos hipotéticos de composições, kits, métodos, usos, e medicamentos empregando os exemplos de composto hipotéticos.

Exemplo de Composição:

Uma composição compreendendo um composto de acordo com

qualquer um dos exemplos de composto 1 a 30, em que a referida composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

Exemplos de Medicamento:

- 5 Uso de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 30 na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

Um medicamento compreendendo um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto de 1 a 30, em que a referida composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

10 **Exemplo de Método:**

Um método compreendendo administrar um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 23 para um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

Exemplo de Kit:

- 15 Um kit compreendendo uma composição que compreende composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 23, um recipiente, e instruções para administração da referida composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

- 20 Um "sal farmacêuticamente aceitável" é qualquer sal que retém a atividade do composto de origem e não confere quaisquer efeitos deletérios adicionais ou desagradáveis sobre o indivíduo ao qual ele é administrado e no contexto em que ele é administrado em comparação ao composto de origem. Um sal farmacêuticamente aceitável também refere-se a qualquer sal que pode formar-se *in vivo* como um resultado da administração de
- 25 um ácido, outro sal, ou um pró-fármaco que é convertido em um ácido ou sal.

- Os sais farmacêuticamente aceitáveis de grupos funcionais acídicos podem ser derivados de bases orgânicas ou inorgânicas. O sal pode compreender um íon de mono- ou polivalente. De particular interesse são os
- 30 íons inorgânicos de lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Os sais orgânicos podem ser preparados com aminas, particularmente sais de amônio tais como mono-, di- e trialkil aminas ou etanol aminas. Sais podem também

ser formados com cafeína, trometamina e moléculas similares. Ácido clorídrico ou algum outro ácido farmacologicamente aceitável pode formar um sal com um composto que inclui um grupo básico, tal como um anel de amina ou piridina.

5 Um "pró-fármaco" é um composto que é convertido em um composto terapêuticamente ativo após a administração, e o termo deve ser interpretado como amplamente incluso como é geralmente entendido na técnica. Ao mesmo tempo que não pretendendo limitar o escopo da invenção, a conversão pode ocorrer por hidrólise de um grupo de éster ou algum outro grupo biologicamente lábil. Geralmente, porém não necessariamente, um 10 pró-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto terapêuticamente ativo no qual 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 15 ácido carboxílico na outra parte da molécula, tal como em um anel fenila. Ao mesmo tempo que não pretendendo ser limitante, um éster pode ser um éster de alquila, um éster de arila, ou um éster de heteroarila. O termo alquila tem o significado geralmente entendido por aqueles versados na técnica e refere-se a porções alquila lineares, ramificadas, ou cíclicas. Ésteres de C₁₋₆ 20 alquila são particularmente úteis, onde a parte alquila do éster tem de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, porém 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, cicloexila, e combinações 25 destes tendo de 1-6 átomos de carbono, etc.

Aqueles versados na técnica facilmente entenderá que para administração ou a fabricação de medicamentos os compostos aqui descritos podem ser misturados com excipientes farmacologicamente aceitáveis que por si só são bem conhecidos na técnica. Especificamente, um fármaco a 30 ser administrado sistemicamente, pode ser confeccionado como um pó, pílula, comprimido ou similar, ou como uma solução, emulsão, suspensão, aerosol, xarope ou elixir adequado para administração oral ou parenteral ou ina-

lação.

Para formas de dosagem sólidas ou medicamentos, veículos sólidos não-tóxicos incluem, porém 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 dosagem sólida podem ser não revestidas ou elas podem ser revestidas por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e desse modo fornecer uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles podem também ser revestidos pela técnica descrita na Patente dos Estados Unidos nºs 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação controlada. As formas de dosagem farmacêuticamente administráveis líquidas podem, por exemplo, compreender uma solução ou suspensão de um ou mais dos compostos atualmente úteis e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo, tal como por exemplo, água, salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares, para desse modo formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não-tóxicas tais como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos reais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão evidentes, para aqueles versados nesta técnica; por exemplo, veja Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edição, 1980. A composição da formulação a ser administrada, em qualquer evento, contém uma quantidade de um ou mais dos compostos atualmente úteis em uma quantidade eficaz para fornecer o efeito terapêutico desejado.

A administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção, ou subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente. Os

injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, ou como soluções líquidas ou suspensões, formas sólidas adequadas para a solução ou suspensão em líquido antes da injeção, ou como emulsões. Excipientes adequados são, por exemplo, água, salina, dextrose, glicerol, etanol e similares. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a serem administradas podem também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não-tóxicas tais como agentes umectantes ou agentes emulsificantes, agentes de tamponamento do pH e similares.

A quantidade do composto ou compostos atualmente úteis administrados é dependente do efeito ou efeitos terapêuticos desejados, no mamífero específico tratado, na severidade e natureza da condição do mamífero, da maneira de administração, sobre a potência e farmacologicamente sobre a potência e farmacodinâmicos do particular composto ou compostos utilizados, e no diagnóstico do médico prescrevente. A dosagem terapêuticamente eficaz do composto ou compostos atualmente úteis pode ser 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 tal que ele possa ser administrado topicamente ao olho. O conforto deve ser maximizado tanto quanto possível, embora algumas vezes as considerações da formulação (por exemplo, estabilidade do fármaco) possam necessitar menos do que o conforto ideal. No caso em que o conforto não pode ser maximizado, o líquido deve ser formulado tal que o líquido seja tolerável para o paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve ou ser embalado para uso único, ou conter um conservante para prevenir a contaminação durante múltiplos usos.

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

Conservantes que podem ser utilizados nas composições farma-

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

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

Vários tampões e métodos para ajuste do pH podem ser utilizados contanto que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Conseqüentemente, tampões incluem tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Ácidos ou bases podem ser utilizados para ajustar o pH destas formulações quando necessário.

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

Outros componentes excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são agentes de quelação. Um agente de quelação útil é o dissódio de edetato, embora outros agentes de quelação possam também ser utilizados em lugar ou conjunção com ele.

Os ingredientes são usualmente utilizados nas seguintes quantidades:

<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% p/v)</u>
ingrediente ativo	cerca de 0,001-5
conservante	0 - 0,10
veículo	0 - 40
ajustador de tonicidade	1-10
tampão	0,01-10

ajustador de pH	q.s. pH 4,5-7,5
antioxidante	quando necessário
tensoativo	quando necessário
água purificada	quando necessário para preparar 100%

Para uso tópico, cremes, ungüentos, géis, soluções ou suspensões, etc., contendo o composto descrito aqui são empregados. Formulações tópicas podem geralmente ser compreendidas de um veículo farmacêutico, cossolvente, emulsificante, realçador de penetração, sistema conservante, e emoliente.

A dose real dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico, e da condição a ser tratada; a seleção da dose apropriada inclui-se bem no conhecimento do técnico versado.

Os métodos sintéticos descritos no Pedido de Patente dos Estados Unidos Número de Série 11/009.298, depositado em 10 de dezembro de 2004, e Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos nº 60/742.779, depositado em 6 de dezembro de 2005, ambos os quais são expressamente incorporados aqui por referência, podem ser facilmente adaptados por alguém versado na técnica para obter os compostos descritos aqui.

Compostos em que J é CN podem ser preparados adaptando-se o procedimento descrito no Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos nº 60/747835, depositado em 22 de maio de 2006.

Compostos em que J é CHF podem ser preparados adaptando-se os procedimentos descritos no Pedido de Patente dos Estados Unidos Número de Série 11/009,298 e Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos nº 60/742.779.

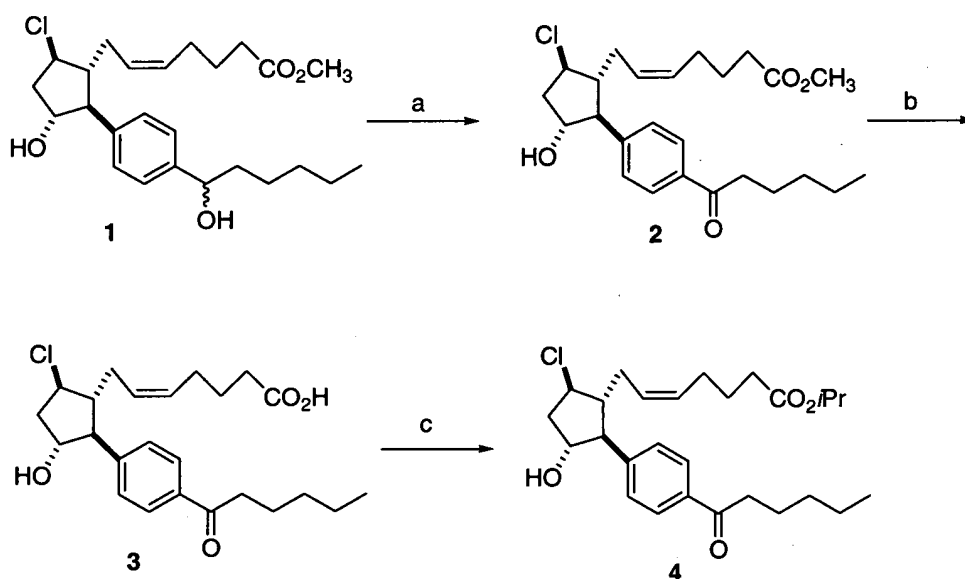
Compostos em que J é CHBr podem ser preparados adaptando-se os procedimentos descritos em Tani, K. e outro, (ONO) *Bioorganic e Medicinal Chemistry* **2002**, 10, 1883.

Compostos em que J é CCl₂ ou CBr₂ podem ser preparados adaptando-se os procedimentos descritos em Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos nº 60746275, depositado em 3 de maio de 2006, que é expressamente incorporado aqui por referência.

Compostos em que J é CF₂ podem ser preparados dos correspondentes compostos onde J é C=O em um procedimento similar à preparação de compostos em que J é CHF de acordo com Lal e outro, *J.Org.Chem.* 1999,64, 7048.

5 Exemplos Sintéticos

Esquema 1



(a) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O; (b) HF-piridina 0°C; 1 M LiOH, THF; (d) 2-iodopropano, DBU, acetona

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-3-hidróxi-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enóico (1).

10 O composto 1 foi sintetizado como descrito no Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos nº 60/742.779.

Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (2).

DDQ (13 mg, 0,056 mmol) foi adicionado a uma solução de 1 (23
15 mg, 0,052 mmol) em diclorometano (1 mL)/ H₂O (50 µL). Após 6 horas, mais DDQ (16 mg) e diclorometano (1 mL)/ H₂O (50 µL) foram adicionados. A mistura resultante foi deixada agitar durante a noite, e em seguida 5 mL de solução de NaHCO₃ saturada foram adicionados. A mistura foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL) e a solução de diclorometano combinada foi se-
20 cada (Na₂SO₄), filtrada e evaporada. Purificação do resíduo por cromatografia instantânea em sílica-gel (20% de acetato de etila/hexanos) forneceu o

composto do título (13 mg, 57%).

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (3).

O procedimento de hidrólise de LiOH descrito no Pedido de Patente dos Estados Unidos Número de Série 11/009.298.

Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (4).

O procedimento DBU/*i*PrI descrito no Pedido de Patente dos Estados Unidos Número de Série nº 11/009.298.

10 **Exemplos de Biologia**

Dados de Ligação

K_i

Experimentos de ligação de competição foram realizados em um meio contendo solução de sal equilibrada de Hank, Hepes 20 mM, pH 7,3, membranas (~60 µg de proteína) ou 2x10⁵ células de células HEK 293 estavelmente expressando receptores de EP2 humanos, [³H]PGE2 (10 nM) e várias concentrações de compostos teste em um volume total de 300 µl. As misturas reacionais foram incubadas a 23°C durante 60 minutos, e foram filtradas em filtros Whatman GF/B sob vácuo. Filtros foram lavados três vezes com 5 ml de tampão gelado contendo 50 mM de Tris/HCl (pH 7,3). Ligação não-específica foi estimada na presença de excesso de PGE2 não-rotulado (10 µM). Os dados de ligação adaptados para o modelo de ligação para uma classe única de sítios de ligação, utilizando análise de regressão não-linear. Os valores de IC₅₀ desse modo obtidos foram convertidos em K_i utilizando a equação de $K_i = (IC_{50}/(1+[L]/K_D))$ onde [L] representa a concentração de PGE2 (10 nM) e K_D a constante de dissociação para [³H]PGE2 em receptores EP2 humanos (40 nM).

Ligação de Radioligando

Células Estavelmente Expressando os Receptores EP₁, EP₂, EP₄ e FP

As células HEK-293 estavelmente expressando o receptor FP humano ou felino, ou os receptores EP₁, EP₂, ou EP₄ foram lavadas com tampão TME, raspadas da base dos frascos, e homogeneizadas durante 30

segundos utilizando um politron Brinkman PT 10/35. O tampão de TME foi adicionado para obter um volume final de 40 ml nos tubos centrífugos (a composição de TME é de 100 mM de base TRIS, 20 mM de $MgCl_2$, 2M de EDTA; 10N de HCl são adicionados para obter um pH de 7,4).

- 5 O homogeneizado celular foi centrifugado a 19000 r.p.m. durante 20 minutos a 4°C utilizando um rotor Beckman Ti-60. A pélete resultante foi ressuspensa em tampão de TME para fornecer uma concentração final de proteína de mg/ml, como determinado por ensaio Biorad. Os ensaios de competição de ligação de radioligando versus [3H]-17-fenil $PGF_{2\alpha}$ (5 nM) foram realizados em um volume de 100 μ l durante 60 minutos. As reações de ligação foram iniciadas adicionando-se fração de membrana de plasma. A reação foi terminada pela adição de 4 ml de tampão TRIS-HCl gelado e rápida filtração através de filtros GF/B de fibra de vidro utilizando uma segadora celular Brandel. Os filtros foram lavados 3 vezes com tampão gelado e se-
- 10 cado em forno durante uma hora.

- [3H]- PGE_2 (atividade específica 180 Ci mmol) foi utilizado como o radioligando para receptores EP. [3H] 17-fenil $PGF_{2\alpha}$ foi empregado para estudos de ligação de receptor FP. Estudos de ligação empregando receptores EP_1 , EP_2 , EP_4 e FP foram realizados em duplicata em pelo menos três
- 20 experimentos separados. Um volume de ensaio de 200 μ l foi utilizado. As incubações foram durante 60 minutos a 25°C e foram terminados pela adição de 4 ml de 50 mM de TRIS-HCl gelados, seguido por rápida filtração através de filtros Whatman GF/B e três lavagens adicionais de 4 ml em uma segadora celular (Brandel). Estudos de competição foram realizados utilizando uma concentração final de 5 nM [3H]- PGE_2 , ou 5 nM [3H] 17-fenil $PGF_{2\alpha}$ e ligação não-específica determinada com $10^{-5}M$ de PGE_2 não rotulado, ou 17-fenil $PGF_{2\alpha}$, de acordo com o subtipo de receptor estudado.

MÉTODOS PARA ESTUDOS FLIPR®

(a) CULTURA CELULAR

- 30 Células HEK-293 (EBNA), estavelmente expressando um tipo ou subtipo de receptores de prostaglandina humana recombinante (receptores de prostaglandina expressos: hDP/Gqs5; hEP $_1$; hEP $_2$ /Gqs5; hEP $_{3A}$ /Gqi5;

hEP₄/Gqs5; hFP; hIP; hTP), foram cultivadas em pratos de cultura de 100 mm em meio DMEM com alto teor de glicose contendo 10% de soro bovino fetal, 2 mM de l-glutamina, 250 µg/ml de geneticina (G418) e 200 µg/ml de higromicina B como marcadores de seleção, e 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomicina e 0,25 µg/ml de anfotericina B.

(b) ESTUDOS DE SINAL DE CÁLCIO SOBRE O FLIPR®

Células foram semeadas em uma densidade de 5×10^4 células por cavidade em placas de 96 cavidades de base clara, parede preta, revestida com Poli-D-lisina Biocoat® (Becton-Dickinson) e deixadas fixar durante a noite em uma incubadora a 37°C. As células foram em seguida lavadas duas vezes com tampão HBSS-HEPES (Solução de Sal Equilibrado Hanks sem bicarbonato e vermelho fenol, 20 mM de HEPES, pH 7,4) utilizando uma lavadora de placa Denley Cellwash (Labsystems). Após 45 minutos de carga de tintura no escuro, utilizando a tintura sensível ao cálcio Fluo-4 AM em uma concentração final de 2 µM, as placas foram lavadas quatro vezes com tampão HBSS-HEPES para remover o excesso de tintura deixando 100 µl em cada cavidade. As placas foram reequilibradas para 37 °C durante alguns minutos.

As células foram estimuladas com um leiser de argônio a 488 nm, e emissão foi avaliada por meio de um filtro de emissão de 510-570 nm de área de frequência (FLIPR™, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Solução de fármaco foi adicionada em um volume de 50 µl de volume a cada cavidade para fornecer a concentração final desejada. O aumento máximo em intensidade de fluorescência foi registrada para cada cavidade. Em cada placa, quatro cavidades cada uma serviu como controles negativo (tampão HBSS-HEPES) e positivo (agonistas padrão: BW245C (hDP); PGE₂ (hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5); PGF_{2α} (hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependendo do receptor). A mudança de fluorescência máxima em cada cavidade contendo fármaco foi então expressa com relação aos controles.

Compostos foram testados em uma alta produtividade (HTS) ou formato de resposta de concentração (CoRe). No formato HTS, quarenta e

quatro compostos por placa foram examinados em duplicatas em uma concentração de 10^{-5} M. Para gerar curvas de resposta de concentração, quatro compostos por placa foram testados em duplicatas em uma faixa de concentração entre 10^{-5} e 10^{-11} M. Os valores duplicados foram calculados a média.

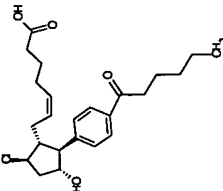
- 5 Em formato HTS ou CoRe cada composto foi testado em pelo menos 3 placas separadas utilizando células de diferentes passagens para fornecer um $n \geq 3$.

Ensaio cAMP

- 10 Uma placa de fármaco de 384 cavidades foi preparada para conter 6 compostos teste, PGE2 e cAMP em 16 diluições seriais em triplicata, utilizando uma estação Biomek. As células HEK-EBNA expressando um sub-tipo de receptor PG receptor alvo (EP2 ou EP4) foram suspensas em um tampão de estimulação (HBSS, 0,1% de BSA, 0,5 mM de IBMX e 5 mM de HEPES, pH 7,4) em uma densidade de 10^4 células/5 μ l. A reação foi iniciada
- 15 misturando-se 5 μ L de diluições de fármaco com 5 μ l de células HEK-EBNA em uma cavidade, realizada durante 30 minutos em temperatura ambiente, e seguido pela adição de 5 μ l de contas aceptoras anti-cAMP no tampão de controle com Tween-20 (25 mM de NaCl, 0,03% de Tween-20, 5 mM de HEPES, pH 7,4). Após 30 minutos no escuro em temperatura ambiente, as
- 20 misturas foram incubadas com 15 μ l de contas doadoras de cAMP/estreptavidina biotiniladas em tampão de Lise/Deteção (0,1% de BSA, 0,3% de Tween-20 e 5 mM de HEPES, pH 7,4) durante 45 minutos em temperatura ambiente. Mudanças de fluorescência foram lidas utilizando uma leitora de microplaca HT alfa de fusão.

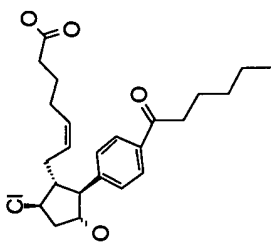
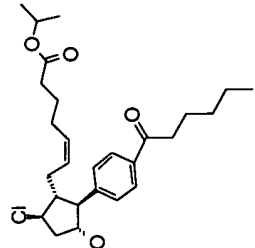
- 25 Os resultados dos estudos de ligação e atividade, apresentados na Tabela 1 abaixo, demonstram que os compostos descritos aqui são agonistas de EP₂ de prostaglandina selectivos, e são desse modo úteis para o tratamento de glaucoma, hipertensão ocular, e outras doenças ou condições.

Tabela 1

ESTRUTURA	EP2				EP4			OUTROS RECEPTORES
	cAMP EC ₅₀ (nM)	Ki (nM)	Ca2+ EC50 (nM)	cAMP EC50 (nM)	Ki EC50 (nM)	Ca2+ EC50 (nM)	Ca2+ EC50 (nM)	
	9	111	31		2809	NA		NA: EP1,EP3,DP, FP,IP,TP

Teste *in vivo* feito como descrito no Pedido de Patente dos Estados Unidos Número de Série 11/009.298 forneceu os resultados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

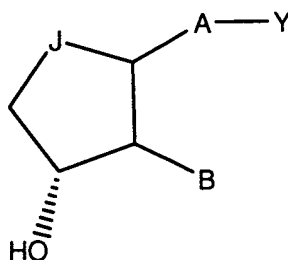
ENTRADA	ESTRUTURA	Conc. (g/100 mL)	CÃO		MACACO	COELHO
			IOP Max. (%)	Hiperemia Max.	IOP Max. (%)	Hiperemia Max.
1		0,1%	-50	2,0	31	
2		0,1%	-37	0,8	20	0

Uma pessoa versada na técnica entende o significado da este-
reoquímica associada com os aspectos estruturais de cunha tracejada/cunha
sólida. Por exemplo, um livro didático de química orgânica introdutória
(Francis A. Carey, Organic Chemistry, Nova Iorque: McGraw-Hill Book Com-
5 pany 1987, p. 63) estabelece "uma cunha indica uma ligação começando do
plano do papel em direção ao visor" e a cunha tracejada, indicada como uma
"linha tracejada", "representa uma ligação retrocedendo do visor".

A descrição anterior detalha métodos específicos e composições
que podem ser empregadas para praticar a presente invenção, e representa
10 o melhor modo contemplado. Entretanto, é evidente para alguém versado na
técnica que outros compostos com as propriedades farmacológicas deseja-
das podem ser preparados de uma maneira análoga, e que os compostos
descritos podem também ser obtido de diferentes compostos de partida por
meio de reações químicas diferentes. Similarmente, diferentes composições
15 farmacêuticas podem ser preparadas e utilizadas com substancialmente o
mesmo resultado. Desse modo, entretanto detalhado, o anterior pode apare-
cer em texto, deve ser construído como limitando o escopo geral dele; de
preferência, o âmbito da presente invenção deve ser regulado apenas pela
construção legal das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a estrutura



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

em que Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou 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 de tetrazolila;

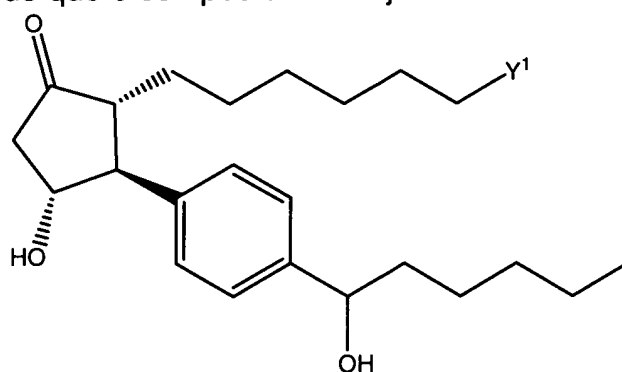
A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono pode ser substituído por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e em que um CH_2 pode ser substituído por S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

J é $C=O$, $CHOH$, CHF , $CHCl$, $CHBr$, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , ou $CHCN$;

e

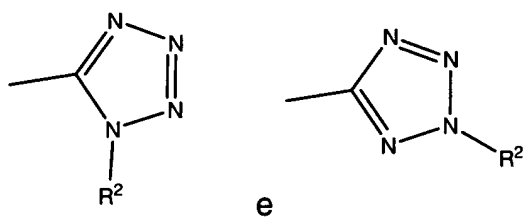
B é heteroarila ou arila substituída,

15 com a condição de que o composto não seja



em que Y^1 é CO_2H , ou uma amida deste.

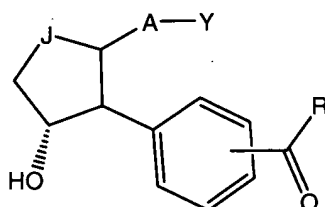
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é selecionado de CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



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

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que B é fenila substituída.

5 4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, tendo a estrutura

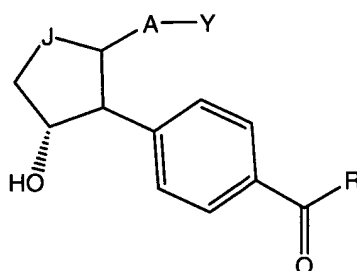


ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste;

R é hidrogênio ou C_{1-10} hidrocarbila.

10 5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R é alquila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tendo uma estrutura



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

R é hidrogênio ou C_{1-10} hidrocarbila.

15 7. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que J é $C=O$, $CHOH$, CHF , $CHCl$, $CHBr$, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , ou $CHCN$.

8. Composto de qualquer uma das reivindicações 1 a 7 em que A é $-(CH_2)_3Ar$, $-O(CH_2)_2Ar$, $-CH_2OCH_2Ar$, $-(CH_2)_2OAr$, $-O(CH_2)_2Ar$, $-CH_2OCH_2Ar$, ou $-(CH_2)_2OAr$, em que Ar é interheteroarileno monocíclico.

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

tienileno, intertiazolileno, ou interoxazolileno.

10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

5 11. Método compreendendo administrar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

10 12. *Kit* compreendendo uma composição que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, um recipiente, e instruções para administração da referida composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

13. Composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, em que a referida composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

15 14. Composto de acordo com a reivindicação 1, selecionado de:
Éster metílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico;

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico; e

20 Éster isopropílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-(4-hexanoil-fenil)-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS TERAPÊUTICOS**".

Compostos de ciclopentano substituído terapêuticos, e composições, medicamentos, e métodos terapêuticos relacionados com eles são
5 descritos aqui.