

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

(21) **PI 0714885-2 A2**

(22) Data de Depósito: 09/07/2007
(43) Data da Publicação: 12/03/2013
(RPI 2201)



(51) *Int.Cl.:*

C07C 59/72
C07C 255/57
C07D 213/61
C07D 277/56
C07D 307/80
C07D 333/36
C07D 409/12
C07F 9/38
A61K 31/192
A61K 31/275
A61K 31/34
A61K 31/381
A61K 31/395
A61K 31/426
A61P 27/06

(54) **Título:** COMPOSTOS TERAPÊUTICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 11/07/2006 US 60/806,947

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

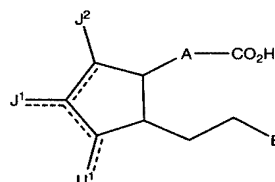
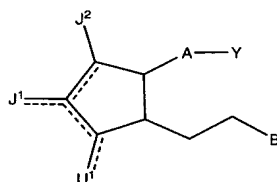
(72) **Inventor(es):** David W. Old, Vinh X. Ngo

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007073012 de
09/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/008718de
17/01/2008

(57) **Resumo:** COMPOSTOS TERAPÊUTICOS. A presente invenção refere-se a um composto com a fórmula (1) descrita aqui. Métodos terapêuticos, composições e medicamentos, relacionados ao mesmo, são descritos também.



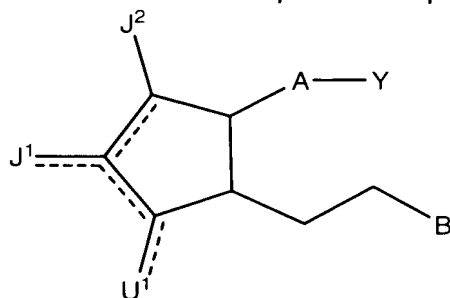
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS TERAPÊUTICOS**".

Pedidos Relacionados

Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente U.S. Provisional Serial No. 60/806 947, depositado em 11 de julho de 2006, cujo conteúdo, em sua totalidade, é aqui incorporado por referência neste pedido.

Descrição da invenção

Neste pedido de patente são expostos compostos da fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um pro-fármaco destes;
em que uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

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

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

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

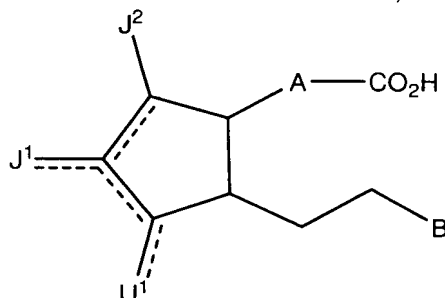
J¹ é hidrogênio, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou CF₃;

J² é hidrogênio, F, Cl, Br, I, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

átomos de carbono, alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou CF_3 ;
e

B é arila ou heteroarila.

Neste pedido de patente, são expostos também um ácido carboxílico ou um bioéster deste, o referido ácido carboxílico com estrutura



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

A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$, em que Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O;

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

J¹ é hidrogênio, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono; ou CF_3 ;

J² é hidrogênio, F, Cl, Br, I, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou CF_3 ;
e

B é arila ou heteroarila.

Qualquer estrutura retratada nesta exposição, quer isoladamente ou apresentada junto a outras estruturas, é contemplada como uma concretização individualizada.

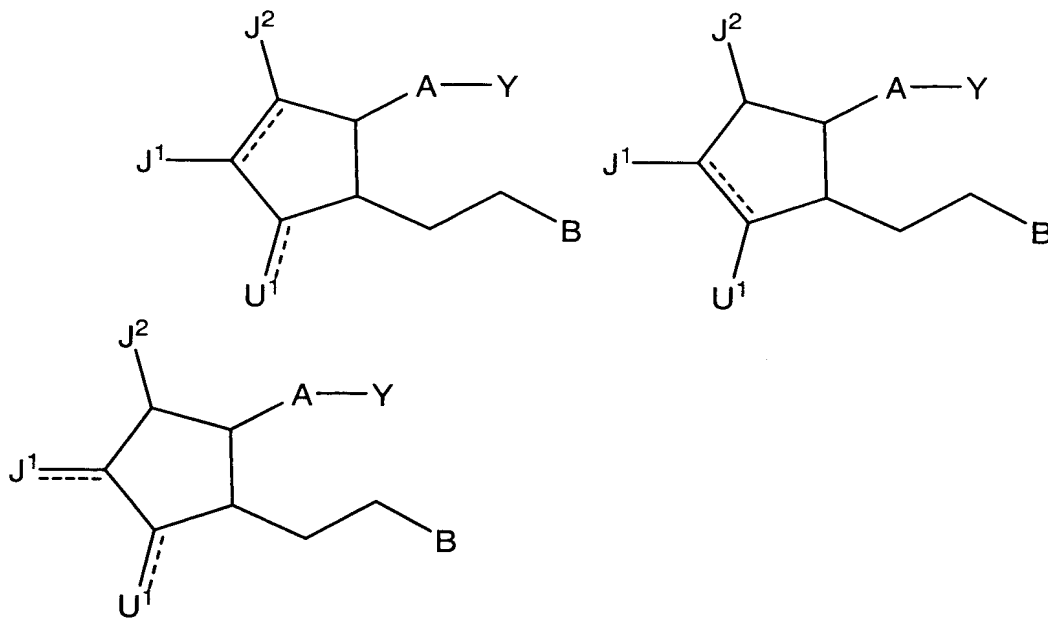
Além disso, para cada estrutura individualizada apresentada nesta exposição, é contemplada uma concretização que compreenda o

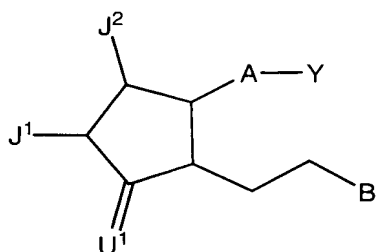
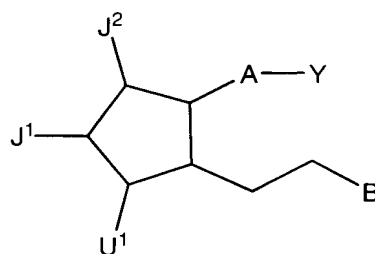
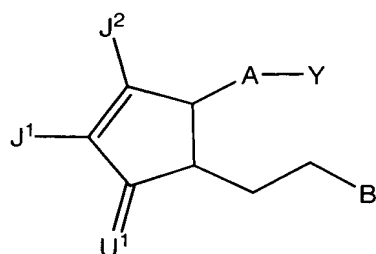
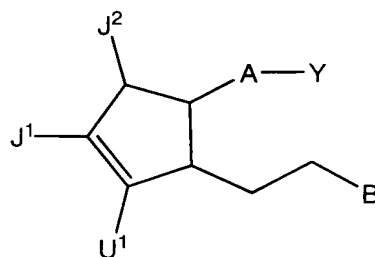
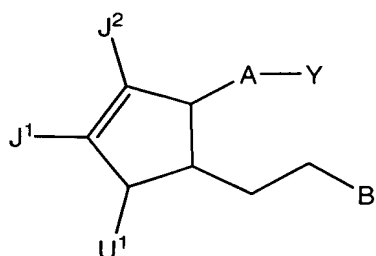
composto com esta estrutura e/ou um ou mais pro-fármacos de compostos com esta estrutura e/ou um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos com esta estrutura.

- 5 É contemplada também uma concretização que compreenda o composto com esta estrutura e/ou um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos com esta estrutura.

É contemplada também uma concretização que compreenda o composto com esta estrutura e/ou um ou mais pro-fármacos de compostos com esta estrutura.

- 10 Uma vez que uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação, são possíveis compostos como aqueles de acordo com as estruturas abaixo.





“Bioisoésteres são substituintes ou grupos que possuem semelhanças químicas ou físicas e que dão origem a propriedades biológicas, em termos gerais, semelhantes”. Silverman, Richard B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª Edição, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, pág. 29.

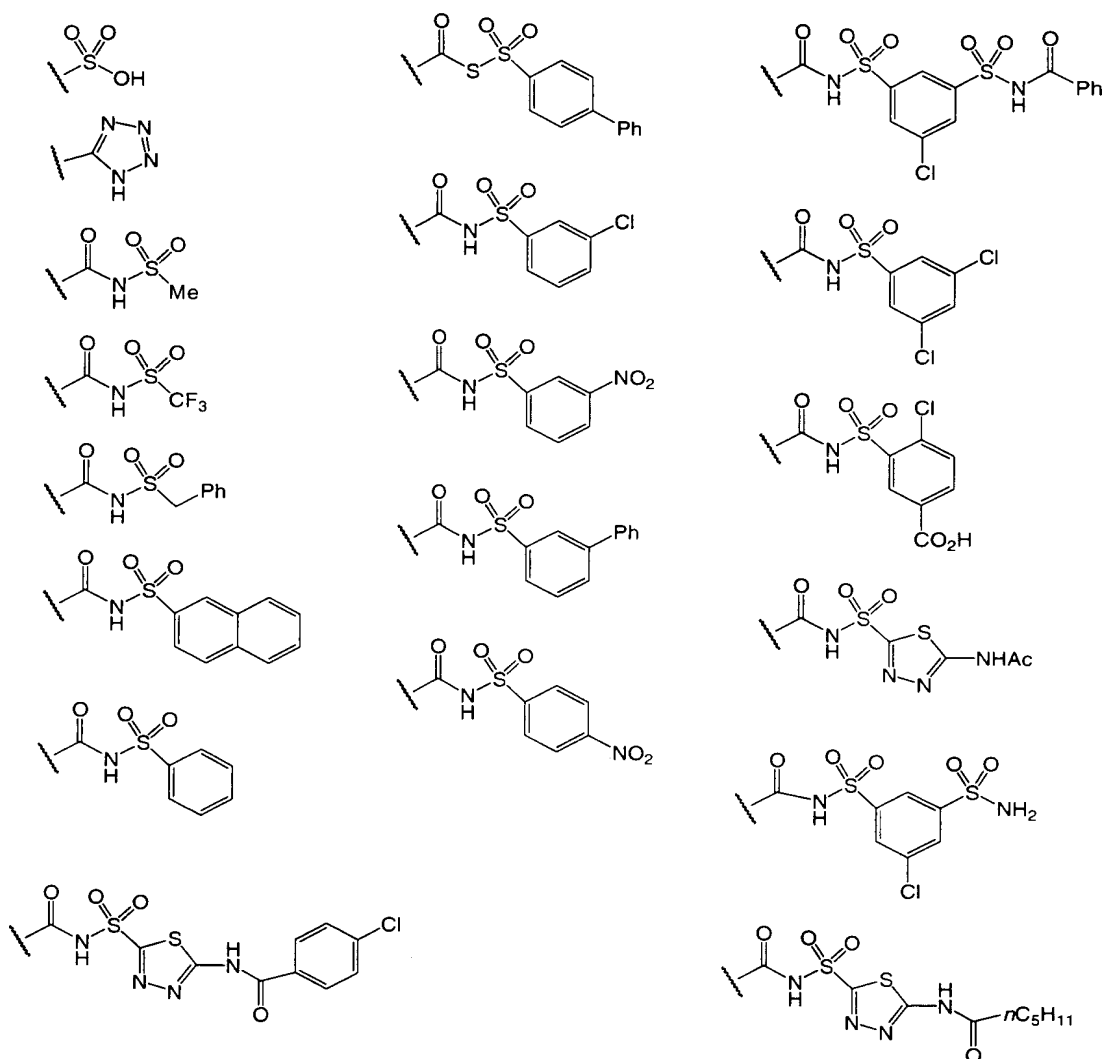
Embora não se pretenda limitar, grupos funcionais de ácido orgânico são bioisoésteres de ácidos carboxílicos. Grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ácido em uma molécula orgânica. Embora não se pretenda limitar, grupos funcionais de ácido orgânico podem compreender óxido de carbono, enxofre ou de fósforo. Portanto, embora não se pretenda limitar o escopo da invenção em modo algum, em certos compostos, Y é um ácido carboxílico, ácido sulfônico ou grupo funcional de ácido fosfônico.

Adicionalmente, amida ou éster de um dos ácidos orgânicos mencionados acima, compreendendo até 14 átomos de carbono, é contem-

plado também. Em éster, o grupamento hidrocarbonila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido, como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo, CO_2Me , CO_2Et , etc.

Em 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. Grupamentos como $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ são amidas também do ácido carboxílico, não obstante o fato de poderem ser considerados também como amidas do ácido sulfônico $\text{R}^2\text{-SO}_3\text{H}$. As amidas seguintes são também especificamente contempladas, CONSO_2 -bifenila, CONSO_2 -fenila, CONSO_2 -heteroarila e CONSO_2 -naftila. O bifenila, fenila, heteroarila ou naftila podem ser substituídos ou não substituídos. Han *et. al.* (*Biorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 3487-3490) demonstraram recentemente que os grupos apresentados abaixo são bioisoésteres adequados de ácido carboxílico. A atividade de compostos com estes grupos em inibir NS3 protease de HCV foi comparável ou superior a de compostos semelhantes, onde o grupo é substituído por CO_2H . Dessa forma, Y poderia ser qualquer grupo retratado abaixo.

Bioisoésteres de ácido carboxílico de acordo com Han *et. al.*

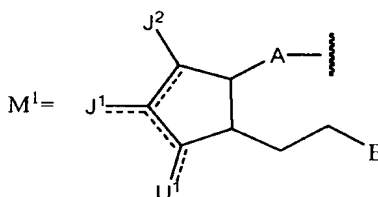
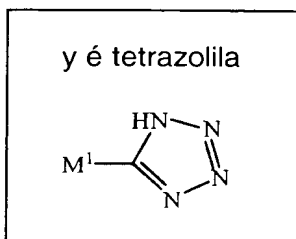


Embora não se pretenda limitar o escopo da invenção em maneira alguma, Y pode ser também hidroximetila ou um éter deste compreendendo até 14 átomos de carbono. Éter é um grupo funcional em que um hidrogênio de hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, etc. Estes grupos são também bioisoésteres de ácido carboxílico.

“Até 14 átomos de carbono” significa que todo o grupamento Y, incluindo o carbono carbonila de um éster ou amida de ácido carboxílico, e ambos os átomos de carbono no -CH₂O-C de um éter, possui 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono.

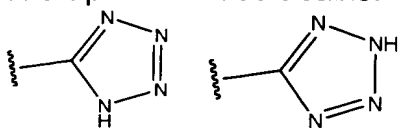
Finalmente, embora não se pretenda limitar o escopo da invenção em modo algum, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila.

- Embora não se pretenda limitar, exemplos de compostos com o Y identificado são retratados abaixo. Nestes exemplos, R é H ou hidrocarbila, subordinado às restrições definidas nesta exposição. Cada estrutura abaixo representa uma concretização específica que é individualmente contemplada, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis e pro-fármacos de compostos que são representados pelas estruturas. No entanto, outros exemplos são possíveis que podem não se enquadrar no escopo das estruturas mostradas abaixo.



Ácidos orgânicos	Ésteres	Amidas
M¹-CO₂H Ácido carboxílico	M¹-CO₂R Éster de ácido carboxílico	M¹-CO₂NR₂ Amida de ác. carboxílico
M¹-P(O)(OH)₂ Ácido fosfônico	M¹-P(O)(OH)R Éster de ácido fosfônico	M¹-P(O)(OH)NR₂ Amida de ác. fosfônico
M¹-SO₃H Ácido sulfônico	M¹-SO₃R Éster de ácido sulfônico	M¹-SO₃NR₂ Amida de ác. sulfônico
M¹-CH₂OH Y é hidroximetila	M¹-CH₂OR Éter	

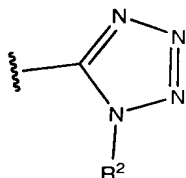
- Grupo funcional tetrazolila é um outro bioisoéster de ácido carboxílico. Um grupo funcional tetrazolila não substituído possui duas formas tautoméricas que podem se interconverter rapidamente em meio aquoso ou biológico e são, por conseguinte, equivalentes entre si. Esses tautômeros são apresentados abaixo.



15

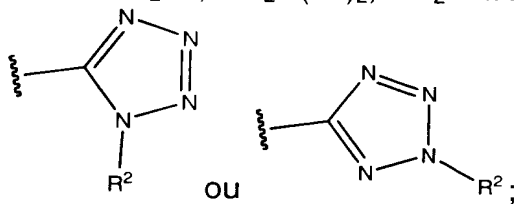
Adicionalmente, se R² for C₁-C₆ alquila, fenila ou bifenila, outras formas isoméricas do grupo funcional tetrazolila, como aquela mostrada a-

baixo, são possíveis; tetrazolila não substituída e substituída com hidrocarbônica com até C_{12} são consideradas incluídas na abrangência do termo “tetrazolila.”.



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

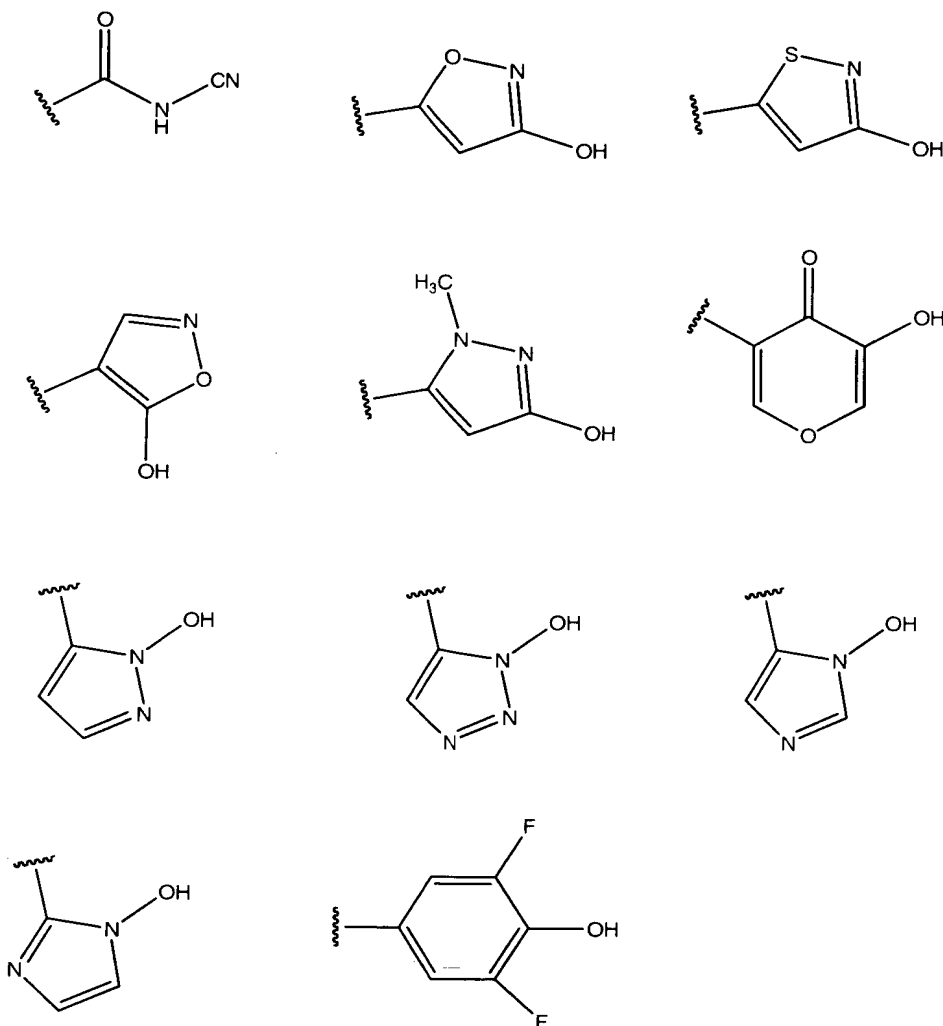
- 10 Em uma outra concretização, Y é CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



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

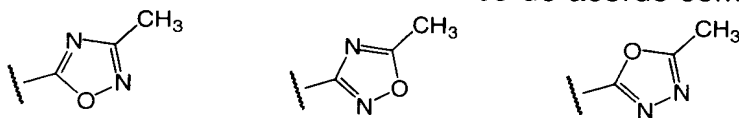
- 15 De acordo com Silverman (p. 30), os grupamentos apresentados abaixo são também bioisoésteres de ácido carboxílico.

Bioisoésteres de ácido carboxílico de acordo com Silverman



Orlek *et al.* (*J. Med. Chem.* (1991) 34, 2726-2735) descreveram oxadiazóis como bioisoésteres adequados para ácido carboxílico. Estes ésteres substituídos demonstraram ser agonistas muscarínicos potentes com
 5 melhor estabilidade metabólica. Oxadiazóis foram descritos também por Anderson *et al.* (*Eur. J. Med. Chem.* 1996, 31, 417-425), como carboxamidas substituídas com melhor eficácia *in vivo* no receptor de benzodiazepina.

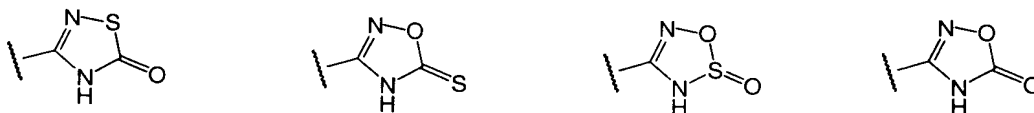
Bioisoésteres de ácido carboxílico de acordo com Orlet *et al.*



10

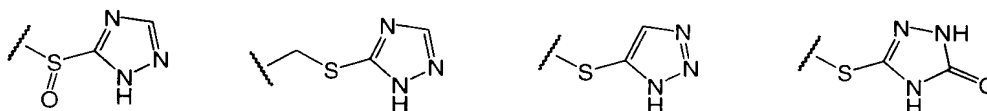
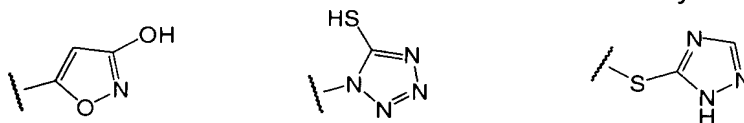
Kohara *et al.* (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 5228-5235) descreveram heterocíclicos ácidos como bioisoésteres adequados para tetrazol. Estes ácidos carboxílicos substituídos demonstraram ser antagonistas potentes do receptor de angiotensina II com melhor estabilidade metabólica.

Bioisoésteres de tetrazol de acordo com Kohara *et al.*



- Drysdale *et al.* (J. Med. Chem. 1992, 35, 2573-2581) descreveram compostos que imitam ácido carboxílico como antagonistas não peptídicos de receptor CCK-B. As afinidades de ligação de muitos entre os bioiso-
- 5 ésteres são semelhantes às do ácido carboxílico de origem.

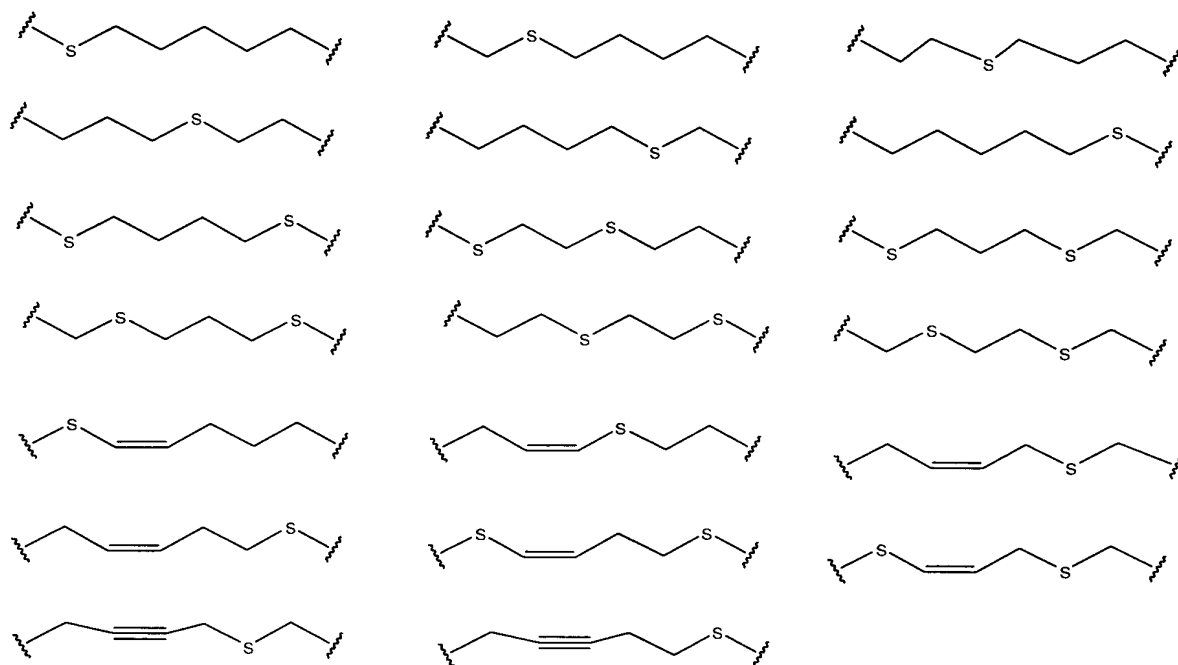
Bioisoésteres de ácido carboxílico de acordo com Drysdale *et. al.*



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

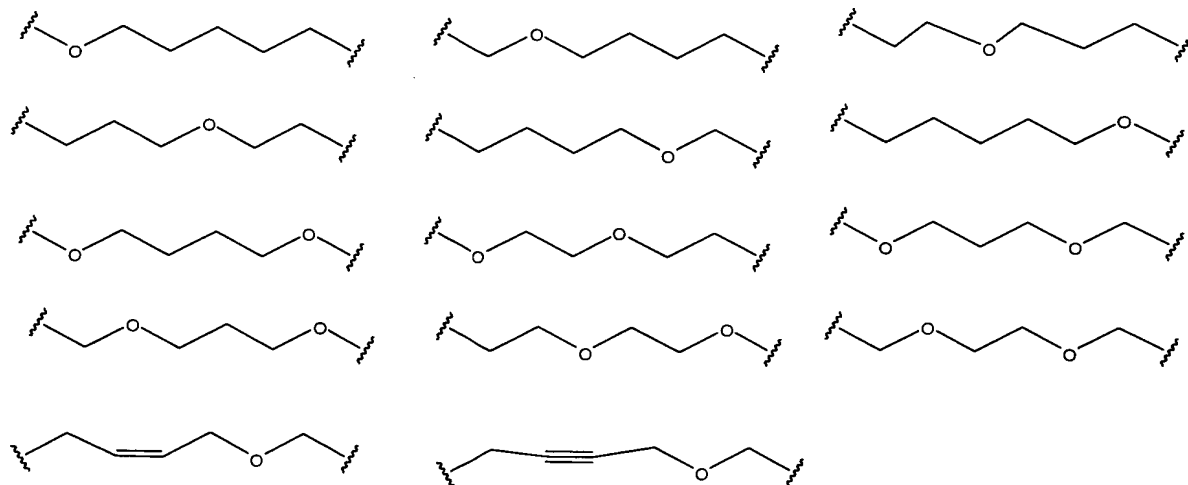
Embora não se pretenda limitar, A pode ser $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

- 15 Alternativamente, A pode ser um grupo relacionado a um destes três grupamentos em que qualquer carbono é substituído com S ou O. Por exemplo, A pode ser um grupamento onde S substitui um ou dois átomos de carbono, conforme algum entre os exemplos seguintes ou os semelhantes.



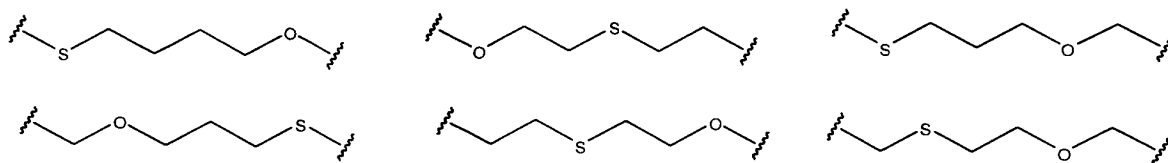
Alternativamente, A pode ser um grupamento onde O substitui um ou dois átomos de carbono, como algum exemplo entre os seguintes ou os semelhantes.

5



Alternativamente, A pode conter um O substituindo um átomo de carbono e um S substituindo um outro átomo de carbono, como algum entre os exemplos seguintes ou os semelhantes.

10



Alternativamente, embora não se pretenda limitar o escopo da invenção em maneira alguma, em certas concretizações 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 outras palavras, embora não se pretenda limitar o escopo da invenção em maneira alguma, em uma concretização A compreende 1, 2, 3 ou 4 grupamentos 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 os semelhantes; em uma outra concretização, A compreende: O; 0, 1, 2 ou 3 grupamentos 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 os semelhantes; ou em uma outra concretização, A compreende: S; 0, 1, 2 ou 3 grupamentos 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 os semelhantes.

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

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

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

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

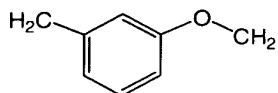
Interarileno ou heterointerarileno refere-se a um anel arila ou sistema em anel que conecta duas outras partes de uma molécula, ou seja, as duas partes são unidas ao anel em duas posições distintas no anel. Interarileno ou heterointerarileno pode ser substituído ou não substituído. Interarileno ou heterointerarileno não substituído não possui quaisquer substituintes a não ser as duas partes da molécula que conecta. Interarileno ou heterointerarileno substituído possui outros substituintes além das duas partes da

molécula que conecta.

Em uma concretização, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno, substituído ou não substituído. Em uma outra concretização, Ar é interfenileno (Ph). Em uma
 5 outra concretização, A é $-(CH_2)_2-Ph-$. Embora não se pretenda limitar o escopo da invenção em maneira alguma, substituintes podem conter 4 ou menos átomos pesados, em que os átomos pesados são C, N, O, S, P, F, Cl, Br e/ou I em combinação estável. Qualquer número de átomos de hidrogênio, exigido para um substituinte em particular, estará incluído também. Um
 10 substituinte deverá ser suficientemente estável para que o composto possa ser útil, conforme descrito nesta exposição. Além de os átomos listados acima, um substituinte poderá conter também um cátion de metal ou qualquer outro cátion estável com um átomo não listado acima, se o substituinte for ácido e a forma em sal for estável. Por exemplo, $-OH$ pode formar um sal $-O^-Na^+$, ou CO_2H pode formar um sal $CO_2^-K^+$. Qualquer cátion do sal não é
 15 contado nos "4 ou menos átomos pesados". Dessa forma, o substituinte pode ser hidrocarbonila com até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até C_4 , alquenila, alquinila, e os semelhantes, hidrocarbiloxi até C_3 , ácido orgânico como CO_2H , SO_3H , $P(O)(OH)_2$ e os semelhantes, além de seus sais, CF_3 ,
 20 halo, como F, Cl ou Br, hidroxila, NH_2 e grupos funcionais alquilamina até C_3 , outros substituintes contendo N ou S como CN, NO_2 e os semelhantes e os semelhantes.

Em uma concretização A, é $-(CH_2)_m-Ph-(CH_2)_o-$, em que a soma de m e o é 1, 2 ou 3 e em que um CH_2 pode ser substituído com S ou O.

25 Em uma outra concretização, A é $-CH_2-Ar-OCH_2-$. Em uma outra concretização A é $-CH_2-Ph-OCH_2-$. Em uma outra concretização, Ph está unido nas posições 1 e 3, sendo conhecido de outra forma como *m*-interfenileno, como quando A possui a estrutura apresentada abaixo.

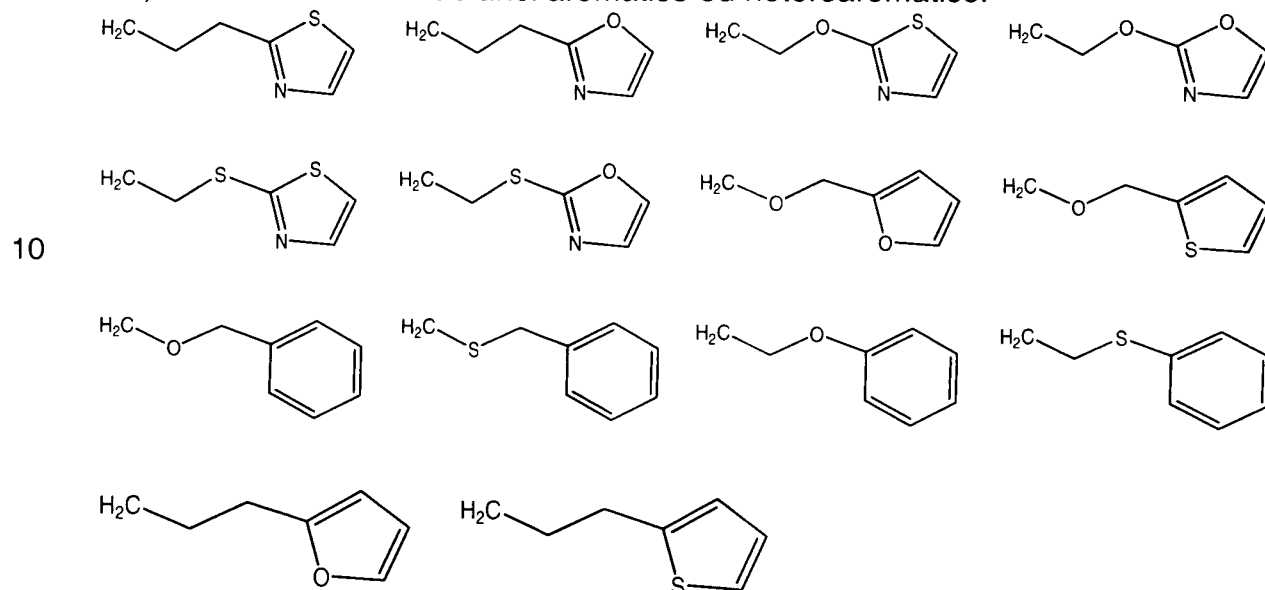


30 Em uma outra concretização, A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser

substituídos com S ou O; ou A é $-(CH_2)_2-Ph-$, em que um CH_2 pode ser substituído com S ou O.

- Em uma outra concretização, 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 $-(CH_2)_2-Ph-$.

Em outras concretizações, A possui uma das seguintes estruturas, onde Y está unido ao anel aromático ou heteroaromático.



- Em uma outra concretização, A é $-CH_2OCH_2Ar$.
 Em uma outra concretização, A é $-CH_2SCH_2Ar$.
 Em uma outra concretização, A é $-(CH_2)_3Ar$.
 Em uma outra concretização, A é $-CH_2O(CH_2)_4$.
 Em uma outra concretização, A é $-CH_2S(CH_2)_4$.
 20 Em uma outra concretização, A é $-(CH_2)_6-$.
 Em uma outra concretização, A é *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$.
 Em uma outra concretização, A é $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.
 Em uma outra concretização, A é $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$.
 Em uma outra concretização, A é $-(CH_2)_4OCH_2-$.
 25 Em uma outra concretização, A é *cis* $-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$.
 Em uma outra concretização, A é $-CH_2CH\equiv CH-CH_2OCH_2-$.
 Em uma outra concretização, A é $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$.
 Em uma outra concretização, A é $-CH_2-Ph-OCH_2-$, em que Ph é

interfenileno.

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

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

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

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

Em uma outra concretização, A é (3-metilfenoxi)metila.

10 Em uma outra concretização, A é (4-but-2-iniloxi)metila.

Em uma outra concretização, A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

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

Em uma outra concretização, A é (3-metóximetil)fenila.

Em uma outra concretização, A é 3-(3-propil)fenila.

15 Em uma outra concretização, A é 3-metilfenetila.

Em uma outra concretização, A é 4-(2-etil)fenila.

Em uma outra concretização, A é 4-fenetila.

Em uma outra concretização, A é 4-metoxibutila.

Em uma outra concretização, A é 5-(metóximetil)furan-2-ila.

20 Em uma outra concretização, A é 5-(metóximetil)tiofen-2-ila.

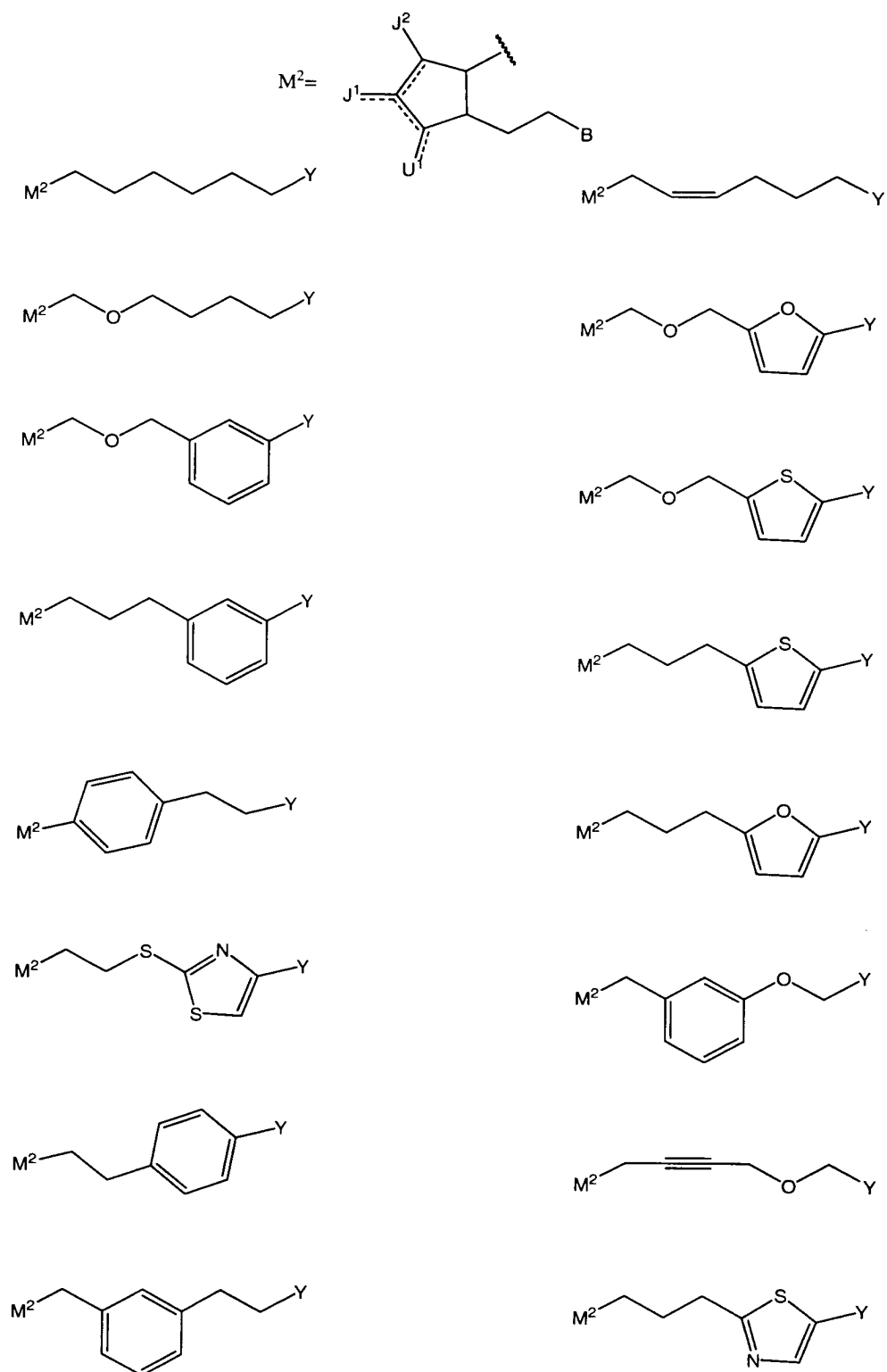
Em uma outra concretização, A é 5-(3-propil)furan-2-ila.

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

Em uma outra concretização, A é 6-hexila.

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

25 São possíveis compostos de acordo com cada uma das estruturas retratadas abaixo.



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

Em uma concretização, U^1 é hidrogênio.

- Em uma concretização, U^1 é OH.
- Em uma concretização, U^1 é O.
- Em uma concretização, U^1 é S.
- Em uma concretização, U^1 é F.
- 5 Em uma concretização, U^1 é Cl.
- Em uma concretização, U^1 é Br.
- Em uma concretização, U^1 é I.
- Em uma concretização, U^1 é CN.
- Em uma concretização, U^1 é O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6
- 10 átomos de carbono.
- J^1 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou CF_3 .
- Em uma concretização, J^1 é F.
- 15 Em uma concretização, J^1 é Cl.
- Em uma concretização, J^1 é Br.
- Em uma concretização, J^1 é I.
- Em uma concretização, J^1 é O.
- Em uma concretização, J^1 é OH.
- 20 Em uma concretização, J^1 é CN.
- Em uma concretização, J^1 é O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6 átomos de carbono.
- Em uma concretização, J^1 é alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6 átomos de carbono.
- 25 Em uma concretização, J^1 é CF_3 .
- Em uma concretização, J^2 é hidrogênio.
- Em uma concretização, J^2 é F.
- Em uma concretização, J^2 é Cl.
- Em uma concretização, J^2 é Br.
- 30 Em uma concretização, J^2 é I.
- Em uma concretização, J^2 é CN.
- J^2 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

átomos de carbono, alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou CF_3 .

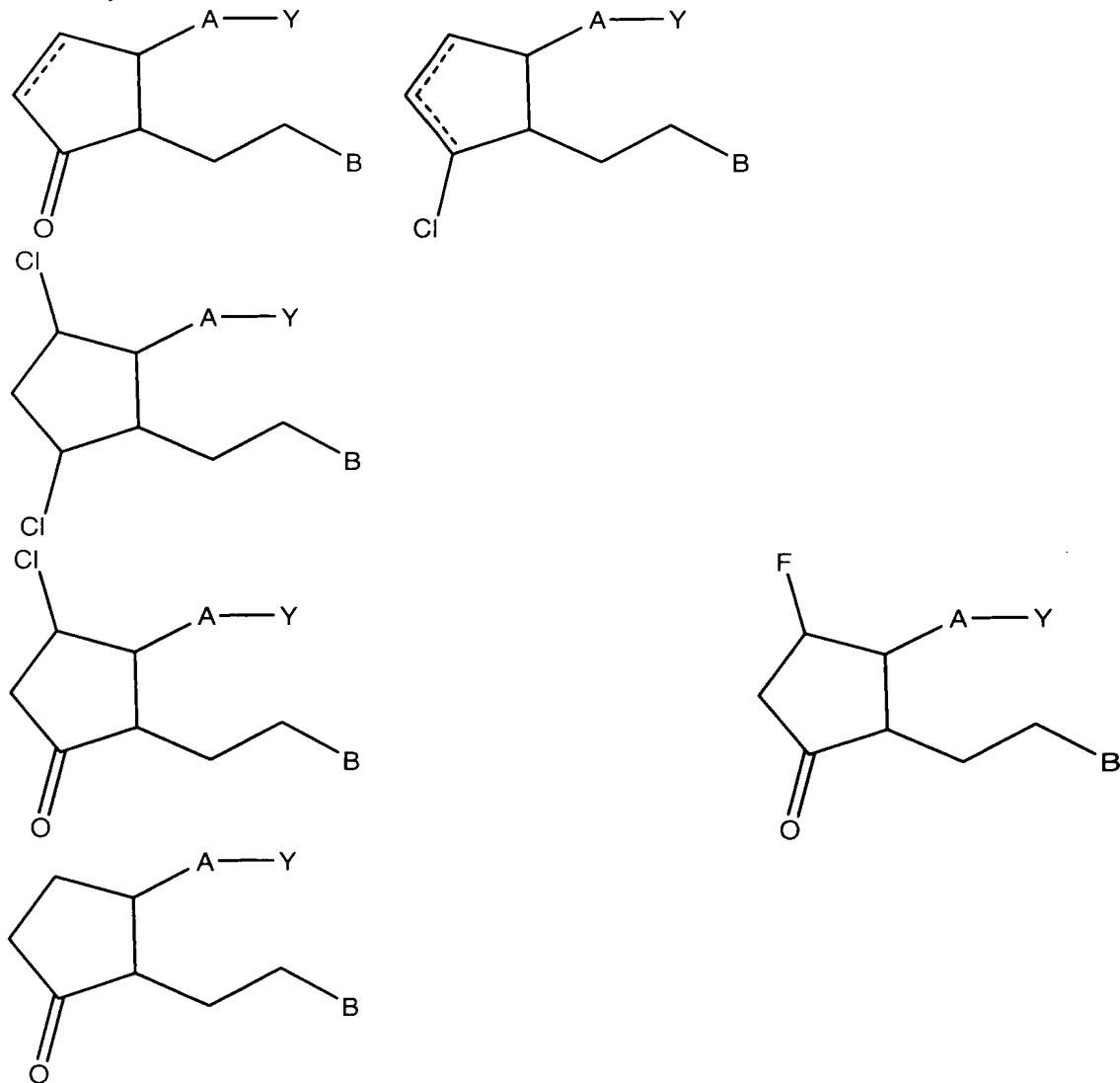
Em uma concretização, J^1 é hidrogênio.

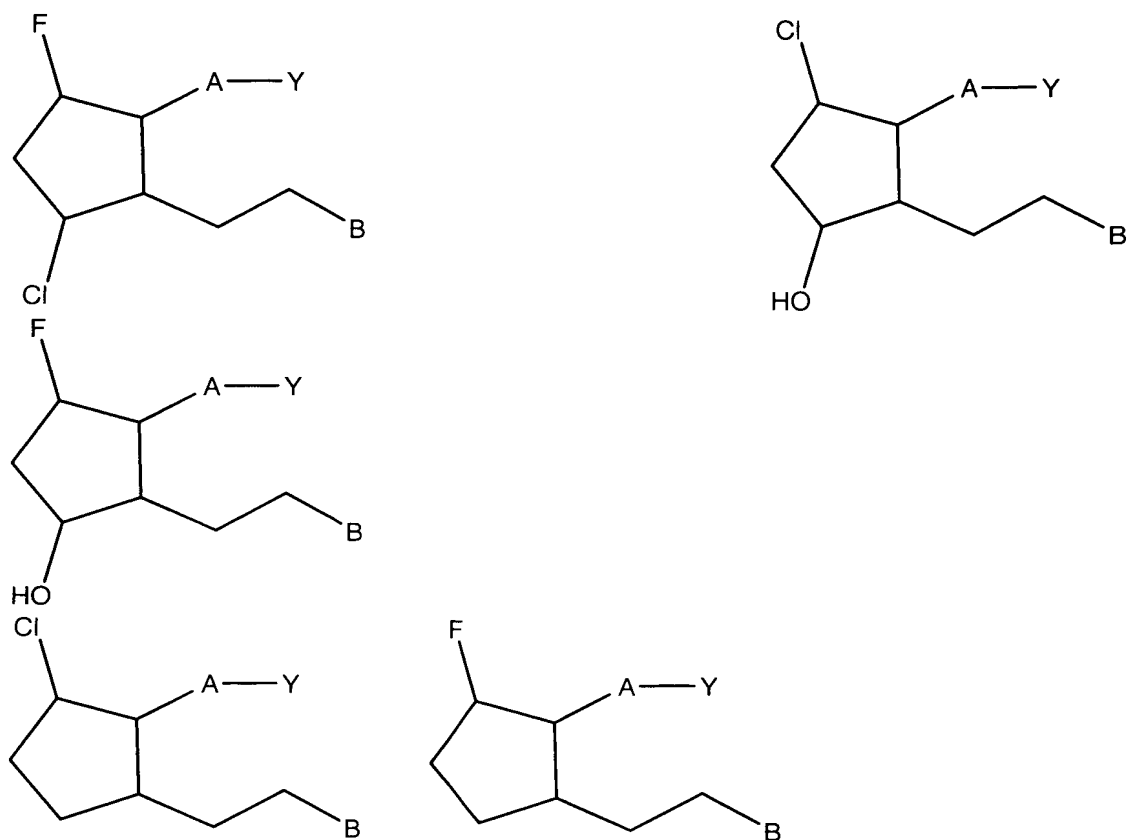
Em uma concretização, J^2 é O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6 átomos de carbono.

5 Em uma concretização, J^2 é alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6 átomos de carbono.

Em uma concretização, J^2 é CF_3 .

Dessa forma, são possíveis compostos de acordo com as estruturas apresentadas abaixo.





B é arila ou heteroarila.

5 Arila é um anel aromático ou sistema em anel, como fenila, naftila, bifenila e os semelhantes.

Heteroarila é arila com um ou mais átomos de N, O ou S no anel, ou seja, um ou mais carbonos no anel são substituídos por N, O e/ou S. Embora não se pretenda limitar, exemplos de heteroarila incluem tienila, piri-

10 dinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizololila, indolila e os semelhantes.

Um substituinte de arila ou heteroarila pode conter até 20 átomos diferentes do de hidrogênio, cada um em qualquer combinação estável e em tantos átomos de hidrogênio quantos necessários, em que os átomos, a não ser os de hidrogênio, são C, N, O, S, P, F, Cl, Br e/ou I em qualquer

15 combinação estável. No entanto, o número total de átomos diferentes do de hidrogênio, em todos os substituintes combinados, deverá também ser 20 ou menos. Um substituinte deverá ser suficientemente estável para que o composto possa ser útil, conforme descrito nesta exposição. Além de os átomos listados acima, um substituinte pode conter também um cátion de metal ou

outro adequado com um átomo listado acima, desde que o substituinte seja ácido e a forma em sal, estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal $\text{--O}^- \text{Na}^+$ ou CO_2H pode formar um sal $\text{CO}_2^- \text{K}^+$. Cátions do sal não são contados como 20 átomos diferentes do átomo de hidrogênio. Dessa forma, embora

5 não se pretenda limitar o escopo da invenção em maneira alguma, um substituinte pode ser:

hidrocarbonila, ou seja, um grupamento constituído somente por carbono e hidrogênio, como alquila, alquenila, alquinila e os semelhantes, incluindo hidrocarbonila linear, ramificado ou cíclico, e combinações destes;

10 hidrocarboniloxi, representado por O-hidrocarbonila, como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-ciclohexila, etc., com até 19 átomos de carbono;

outros substituintes do tipo éter, como CH_2OCH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ e os semelhantes;

substituintes tioéter, incluindo S-hidrocarbonila e outros substituintes tioéter;

15 hidroxihidrocarbonila, representado por hidrocarbonila-OH, como CH_2OH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, etc., com até 19 átomos de carbono;

substituintes com nitrogênio, como NO_2 , CN e os semelhantes, incluindo amino, como NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$, NHCH_3 e os semelhantes;

substituintes carbonila, como CO_2H , éster, amida e os semelhantes;

20 halogênio, como cloro, flúor, bromo e os semelhantes

fluorcarbila, como CF_3 , CF_2CF_3 , etc.;

substituintes com fósforo, como PO_3^{2-} e os semelhantes;

substituintes com enxofre, incluindo S-hidrocarbonila, SH, SO_3H , SO_2 -hidrocarbonila, SO_3 -hidrocarbonila e os semelhantes.

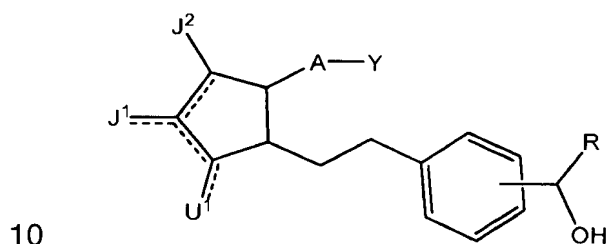
25 Arila ou heteroarila substituído pode conter tantos substituintes quanto possíveis no anel ou sistema em anel, e os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Dessa forma, por exemplo, um anel arila ou anel heteroarila pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH e F; CN, NO_2 e etila; e os semelhantes incluindo qualquer substituinte concebível ou combinação possível de substituinte à luz desta exposição.

30

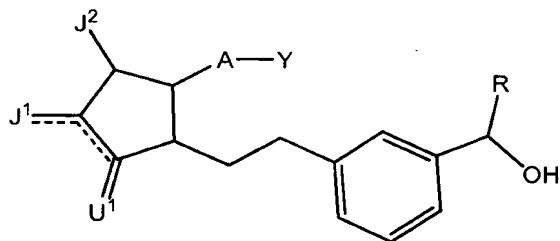
Arila substituída ou heteroarila substituída inclui também um sistema em anel bicíclico ou policíclico, em que um ou mais anéis são aromáti-

- cos e um ou mais anéis não o são. Por exemplo, indanonila, indanila, indanolila, tetralonila e os semelhantes são arila substituído e são também fenila substituído. Para esse tipo de sistema em anel policíclico, um anel aromático ou heteroaromático, mas não um anel não aromático, deverá estar unido ao
- 5 restante da molécula, ou seja, aquela parte da molécula que não é B. Em outras palavras, em qualquer estrutura retratando B nesta exposição, onde — é uma ligação, a ligação é uma ligação direta ao anel aromático.

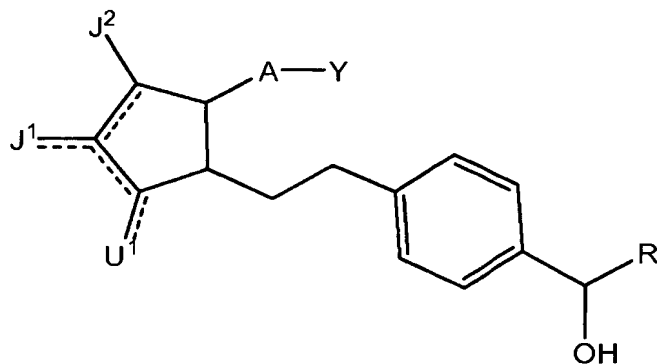
Uma outra concretização é um composto de acordo com a estrutura:



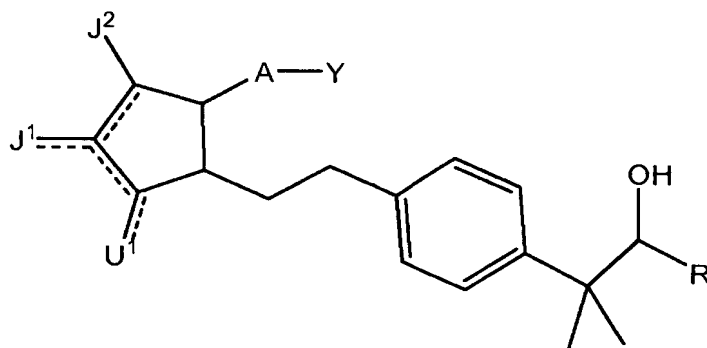
ou um sal farmacêutico ou pro-fármaco deste, em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbonila. Uma outra concretização é um composto de acordo com a estrutura:



- 15 ou um sal farmacêutico ou pro-fármaco deste, em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbonila. Uma outra concretização é um composto de acordo com a estrutura:



ou um sal farmacêutico ou pro-fármaco deste, em que R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbonila. Uma outra concretização é um composto de acordo com a estrutura:



5 O grupamento “C₁₋₁₀” hidrocarbonila é aquele contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Hidrocarbonila é grupamento constituído somente por carbono e hidrogênio, e inclui, entre outros, alquila, alquenila, alquinila e os semelhantes, além de, em algumas circunstâncias, arila, e combinações destes.

10 Alquila é um hidrocarbonila que não contém ligações duplas ou triplas, incluindo:

alquila linear, como metila, etila, propila, n-butila, n-pentila, n-hexila e os semelhantes; alquila ramificado, como isopropila, isômeros de butila ramificado (ou seja, sec-butila, terc-butila, etc), isômeros de pentila ramificado (ou seja, isopentila, etc), isômeros de hexila ramificado e fragmentos maiores de alquila ramificado; cicloalquila, como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, etc.; e fragmentos de alquila constituídos por componentes cíclicos e não cíclicos, sejam lineares ou ramificados, que podem estar unidos ao restante da molécula em qualquer posição disponível, incluindo terminal, interna ou a átomos de carbono em anel.

Alquenila é um hidrocarbonila com uma ou mais ligações duplas, incluindo:

alquenila linear, alquenila ramificado, alquenila cíclico, e combinações destes em analogia a alquila.

25 Alquinila é um hidrocarbonila com uma ou mais ligações triplas, incluindo alquinila linear, alquinila ramificado, alquinila cíclico e combinações

destes em analogia a alquila.

Arila é um anel aromático ou sistema em anel não substituído ou substituído, como fenila, naftila, bifenila e os semelhantes. Arila pode ser ou não hidrocarbonila, dependendo de possuir substituintes com heteroátomos.

5 Arilalquila é um alquila substituído com arila. Em outras palavras, o alquila une o arila ao restante da molécula. São exemplos destes, $-\text{CH}_2$ -fenila, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -fenila e os semelhantes. Arilalquila pode ser ou não hidrocarbonila, dependendo se o grupamento arila possui substituintes com heteroátomos.

10 Dienos ou polienos não conjugados possuem uma ou mais ligações duplas que não são conjugadas. Podem ser lineares, ramificados ou cíclicos, ou ainda uma combinação destes.

Combinações dos precedentes são possíveis também.

15 O grupamento C_{1-3} alquila representa metila, etila, propila e isopropila.

O grupamento C_{1-3} hidroxialquila representa O-metila, O-etila, O-propila e O-isopropila.

Em uma outra concretização, B é fenila substituído ou não substituído.

20 Em uma outra concretização, B é tienila substituído ou não substituído.

Em uma outra concretização, B é naftila substituído ou não substituído.

25 Em uma outra concretização, B é furila substituído ou não substituído.

Em uma outra concretização, B é piridinila substituído ou não substituído.

Em uma outra concretização, B é benzotienila substituído ou não substituído.

30 Em uma outra concretização, B é indanila substituído ou não substituído.

Em uma outra concretização, B é tetralonila substituído ou não

substituído.

5 Em uma outra concretização, B possui 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, em que cada substituinte contém um ou mais átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, oxigênio ou enxofre e em que todos os substituintes, considerados em conjunto, consistem em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ou 3 átomos de cloro; 0, 1, 2 ou 3 átomos de bromo; 0, 1, 2 ou 3 átomos de oxigênio, 0, 1, 2 ou 3 átomos de enxofre e 0, 1, 2 ou 3 átomos de oxigênio.

10 Em uma outra concretização, B possui 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes, em que cada substituinte contém um ou mais átomos de carbono, flúor, cloro, bromo ou oxigênio e em que todos os substituintes, considerados em conjunto, consistem em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ou 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ou 3 átomos de bromo e 0, 1, 2 ou 3 átomos de oxigênio.

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

Em uma outra concretização, B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes alquila com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

20 Em uma outra concretização, B possui um substituinte hidroxialquila com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono e 1 ou 2 grupos hidroxila.

Em uma outra concretização, B possui um substituinte alquila, contendo 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

25 Em uma outra concretização, B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes do tipo halogênio.

Em uma outra concretização, B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes com cloro.

Em uma outra concretização, B possui 1 substituinte com cloro.

30 Em uma outra concretização, B possui 2 substituintes com cloro.

Em uma outra concretização, B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes trifluormetila.

Em uma outra concretização, B , 2 ou 3 4 substituintes trifluor-
metila.

Em uma outra concretização, B possui 1 substituinte trifluormeti-
la.

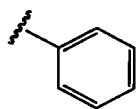
5 Em uma outra concretização, B possui 2 substituintes trifluorme-
tila.

Em uma outra concretização, B possui substituinte hidroxila.

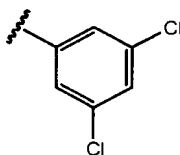
Exemplos de grupamentos úteis para B são retratados abaixo.

Cada um é individualmente contemplado como uma concretização.

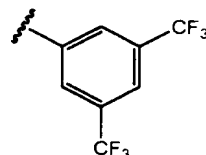
Estrutura



Nome: Fenila não substituída

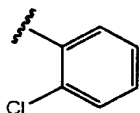


3,5-diclorofenila

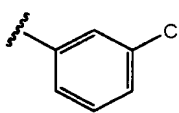


3,5-
di(trifluormetil)fenila

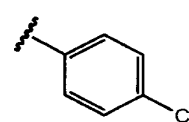
Estrutura



Nome: 2-clorofenila

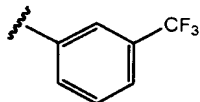


3-clorofenila

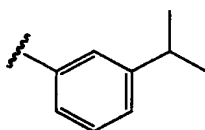


4-clorofenila

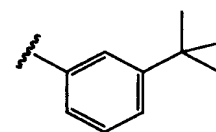
Estrutura



Nome: 3-(trifluormetil)fenila

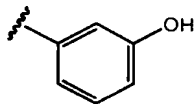


3-isopropilfenila

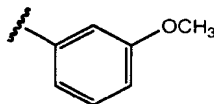


3-*terc*-butilfenila

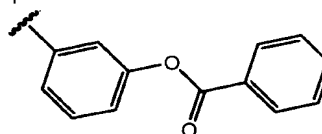
Estrutura



Nome: 3-hidroxifenila

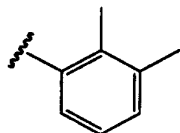


3-metoxifenila

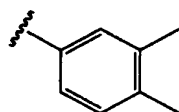


3-(benzoiloxi)fenila

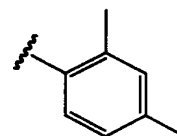
Estrutura



Nome: 2,3-dimetilfenila

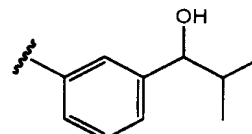
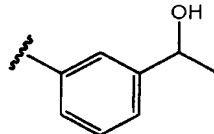
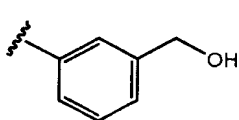


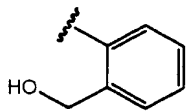
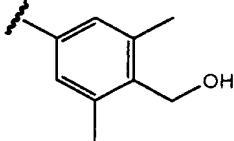
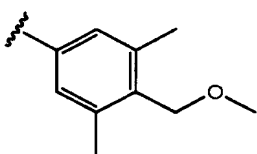
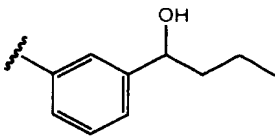
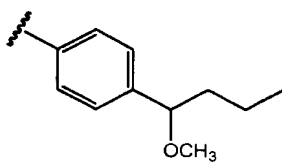
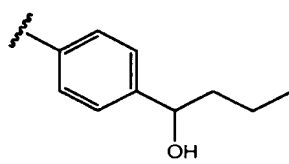
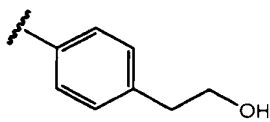
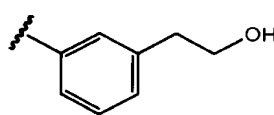
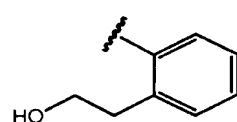
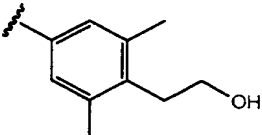
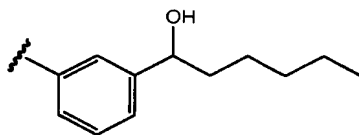
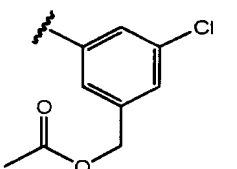
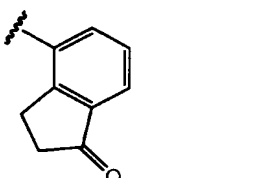
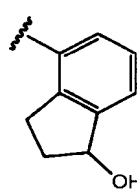
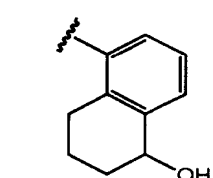
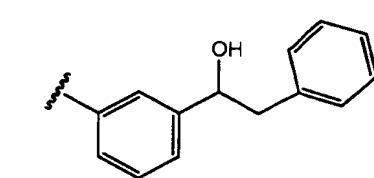
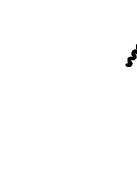
3,4-dimetilfenila



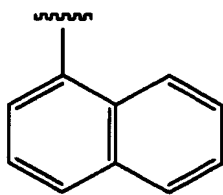
2,4-dimetilfenila

Estrutura



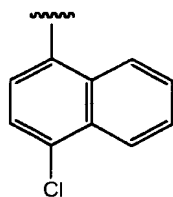
Nome:	3-(hidróximetil)fenila	3-(1-hidróxietil)fenila	3-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila
Estrutura			
Nome	2-(hidróximetil)fenila	4-(hidróximetil)-3,5-dimetilfenila	4-(metóximetil)-3,5-dimetilfenila
Estrutura			
Nome:	3-(1-hidróxibutil)fenila	4-(1-metóxibutil)fenila	4-(1-hidróxibutil)fenila
Estrutura			
Nome:	4-(2-hidróxietil)fenila	3-(2-hidróxietil)fenila	2-(2-(hidróxietil)fenila
Estrutura:			
Nome:	4-(2-hidróxietil)-3,5-dimetilfenila	3-(1-hidróxi-hexil)fenila	3-(acetóximetil)-5-clorofenila
Estrutura			
Nome:	1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ila	1-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-ila	5-hidróxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ila
Estrutura			
Nome:	3-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila	4-(2-fenilpropan-2-il)fenila	

Estrutura



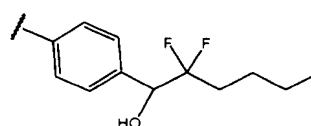
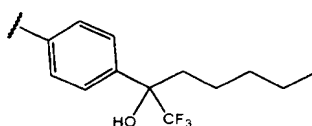
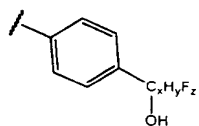
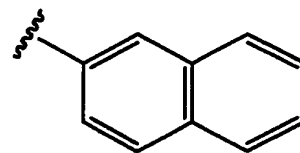
Nome: Naftalen-1-ila

Estrutura



Nome: 4-cloronaftalen-1-ila

Naftalen-2-ila



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

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

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

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

5

“Sal farmacêuticamente aceitável” é aquele que retém a atividade

do composto de origem e que não partilha quaisquer efeitos nocivos ou não desejados sobre o sujeito para o qual tenha sido administrado, e no contexto no qual é administrado, comparado ao composto de origem. Sal farmacêuticamente aceitável refere-se também a qualquer sal que pode formar *in*

10

vivo, por administração de um ácido, um outro sal ou pro-fármaco que é convertido em ácido ou sal.

15

Sais farmacêuticamente aceitáveis de grupos funcionais ácidos podem ser derivados de bases orgânicas ou inorgânicas. O sal pode compreender um íon mono ou polivalente. De particular interesse, são os íons inorgânicos de lítio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Sais orgânicos podem ser produzidos com aminas, especialmente sais de amônia, em forma de mono, di e trialkilaminas ou etanolaminas. Sais podem ser formados também com cafeína, trometamina e moléculas semelhantes. Ácido clorídrico, ou algum outro ácido farmacêuticamente aceitável, pode formar um sal com um composto que inclua um grupo básico, como amina ou piridina em

20

anel.

“Pro-fármaco” é um composto que é convertido em composto terapêuticamente ativo após administração, e o termo deve ser interpretado tão amplamente quanto possível, conforme é geralmente entendido na técnica. Embora não se pretenda limitar o escopo da invenção, a conversão pode ocorrer por hidrólise de um grupo éster ou de algum outro grupo biologicamente lábil. Geralmente, porém não necessariamente, um pro-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto terapêuticamente ativo para o qual é convertido. Pro-fármacos de éster dos compostos aqui expostos são especificamente contemplados. Um éster pode ser derivado de ácido carboxílico de C1 (ou seja, o ácido carboxílico terminal de uma prostaglandina natural), ou pode ser derivado de um grupo funcional do ácido carboxílico em outra parte da molécula, como em um anel fenila. Embora não se pretenda limitar, um éster pode ser um éster de alquila, éster de arila ou éster de heteroarila. O termo alquila possui o significado geralmente entendido por especialistas na técnica e refere-se a grupamentos alquila linear, ramificados ou cíclicos. Ésteres de C₁₋₆ são especialmente úteis, quando a parte alquila do éster possuir de 1 a 6 átomos de carbono e incluir, entre outros, metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *t*-butila, isômeros de pentila, isômeros de hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, e combinações destes contendo de 1 a 6 átomos de carbono, etc.

Especialistas na técnica entenderão de imediato que, para administração ou a produção de medicamentos, os compostos aqui expostos podem ser misturados a excipientes farmacêuticamente aceitáveis, os quais, por si só, são bem conhecidos na técnica. Especificamente, um fármaco a ser administrado por via sistêmica, pode ser confeccionado em pó, pílula, comprimido ou os semelhantes, ou em forma de solução, emulsão, aerossol, xarope ou elixir, adequados para administração oral ou parenteral ou por inalação.

Para apresentações farmacêuticas ou medicamentos sólidos, veículos sólidos não tóxicos incluem, entre outros, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina dissódica, os poli-

alquileno glicóis, talco, celulose, glicose, sacarose e carbonato de magnésio. As formas sólidas de apresentação farmacêutica podem não ser revestidas ou revestidas por técnicas conhecidas que retardam a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e proporcionam, pelo mesmo, ação sustentada sobre um período mais prolongado. Por exemplo, pode ser empregado material retardador como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila. As formas farmacêuticas sólidas podem ser também revestidas pela técnica descrita nas Patentes U.S. N^{os} 4 256 108, 4 166 452 e 4 265 874 para serem formados comprimidos terapêuticos osmóticos de liberação controlada. Formas farmacêuticas líquidas para administração podem compreender, por exemplo, uma solução ou suspensão de um ou mais entre os componentes úteis aqui apresentados e adjuvantes farmacêuticos opcionais em veículo, como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e os semelhantes, para que seja formada, pelo mesmo, uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode conter também quantidades mínimas de substâncias auxiliares não tóxicas, como agentes umidificantes ou emulsificantes, agentes tamponadores de pH e os semelhantes. Exemplos típicos destes agentes auxiliares incluem acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos reais de preparo de preparo destas apresentações farmacêuticas são conhecidos ou serão evidentes para especialistas nesta técnica; por exemplo, consultar *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16^a Edição, 1980. A composição da fórmula a ser administrada contém, em qualquer circunstância, uma quantidade de um ou mais entre os compostos úteis presentes em quantidade efetiva para fornecer o efeito terapêutico desejado.

Administração parenteral é caracterizada geralmente por injeção, quer por via subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções líquidas ou suspensões, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido, antes de injeção, ou como emulsões. Excipientes adequados incluem, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol e os semelhan-

tes. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a serem administradas podem conter também quantidades mínimas de substâncias auxiliares não tóxicas como agentes umidificantes ou emulsificantes, agentes para tamponamento de pH e os semelhantes.

5 A quantidade administrada do composto ou compostos presentemente úteis depende do efeito ou efeitos terapêuticos desejados, do mamífero específico sendo tratado, da gravidade e natureza da condição do mamífero, do modo de administração, da potência e farmacodinâmica do composto ou compostos em particular empregados e do parecer do médico responsável pela prescrição. A dose terapeuticamente efetiva do composto ou
10 compostos úteis aqui apresentados pode variar de aproximadamente 0,5 ou de aproximadamente 1 até aproximadamente 100 mg/kg/dia.

 Líquido oftalmicamente aceitável é formulado de modo que possa ser administrado topicamente ao olho. O conforto deve ser o máximo possível, embora às vezes considerações quanto à formulação (por exemplo, estabilidade farmacológica) possam requerer que o conforto seja menor do que o ideal. Caso o conforto não possa ser maximizado, o líquido deve ser formulado de modo que seja tolerável para uso oftálmico tópico pelo paciente. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve ser emba-
15 lado para uso único ou conter um conservante que impeça a contaminação em uso múltiplo.
20

 Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são preparados frequentemente com solução salina fisiológica como principal veículo. Soluções oftálmicas devem ser mantidas, de preferência, em pH favorável
25 com sistema de tampão apropriado. As fórmulas podem conter também conservantes, estabilizantes e surfactantes convencionais farmaceuticamente aceitáveis.

 Conservantes que podem ser utilizados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, entre outros, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercúrio e nitrato de fenilmercúrio.
30 Um surfactante útil é, por exemplo, Tween 80. Da mesma forma, vários veículos úteis podem ser utilizados nos preparados oftálmicos da presente in-

venção. Estes veículos incluem, entre outros, álcool polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulose, poloxâmeros, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose e água purificada.

5 Ajustadores de tonicidade podem ser adicionados conforme necessário ou conveniente. Estes incluem, entre outros, sais, especialmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, manitol e glicerina ou qualquer outro ajustador oftalmicamente aceitável de tonicidade.

10 Vários tampões e meios para ajuste de pH podem ser utilizados desde que o preparo resultante seja oftalmicamente aceitável. De acordo com o mesmo, tampões incluem tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato e tampões borato. Ácidos ou bases podem ser utilizados para ajustar o pH destas fórmulas conforme necessário.

15 Em sentido semelhante, antioxidante oftalmicamente aceitável para uso na presente invenção inclui, entre outros, metabissulfito de sódio, tiosulfato de sódio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

20 Outros componentes de excipientes que podem ser incluídos nos preparos oftálmicos são agentes de quelação. Um agente útil de quelação é edetato dissódico, embora outros agentes de quelação possam ser também utilizados em lugar ou junto com o mesmo.

Os ingredientes são geralmente utilizados nas seguintes quantidades:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% p/v)</u>
	ingrediente ativo	aproximadamente 0,001 - 5
25	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
30	antioxidante	conforme necessário
	surfactante	conforme necessário
	água purificada	conforme necessário para formar

100%

Para uso tópico, são empregados cremes, pomadas, géis, soluções ou suspensões, etc., contendo o composto descrito nesta exposição. Fórmulas tópicas podem compreender geralmente um veículo farmacêutico, cosolvente, emulsificante, promotor 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 faz parte do conhecimento do técnico especializado.

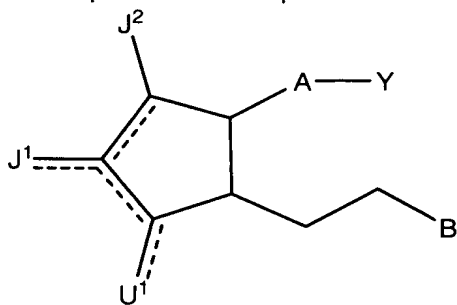
Para tratamento de doenças que afetam o olho, incluindo glaucoma, estes compostos podem ser administrados por via tópica, periocular, via intra-ocular ou por qualquer outro meio conhecido na técnica.

Qualquer técnico no assunto compreende o significado em estereoquímica associado aos aspectos estruturais de representação em cunha/representação sólida. Por exemplo, um livro de texto introdutório de química orgânica (Francis A. *Carey organic Chemistry*, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) afirma “uma cunha indica uma ligação vinda do plano do papel em direção a quem a está vendo” e a representação em cunha, indicada como “linha tracejada”, representa uma ligação recuando de quem a está vendo.

Exemplos de compostos:

Abaixo, são apresentados exemplos hipotéticos de compostos úteis:

Exemplo 1 de compostos. Um composto da fórmula



ou um sal farmacêuticamente aceitável ou pro-fármaco deste; em que uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou amida ou éster deste, compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou éter deste compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazoli-

- 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 um CH_2 pode ser substituído por S ou O;

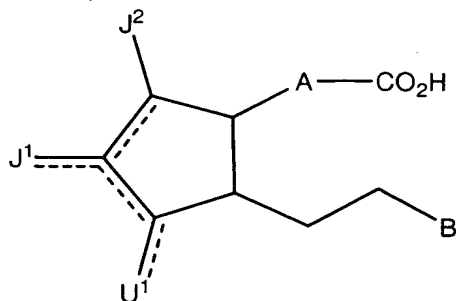
U^1 é independentemente hidrogênio, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN ou O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ;

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

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

- 15 B é arila ou heteroarila.

Exemplo 2 de compostos. O composto é um ácido carboxílico ou bioisoéster deste, o referido ácido carboxílico com estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste;

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

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

- 25 2, 3 ou 4 e em que um CH_2 pode ser substituído por S ou O;

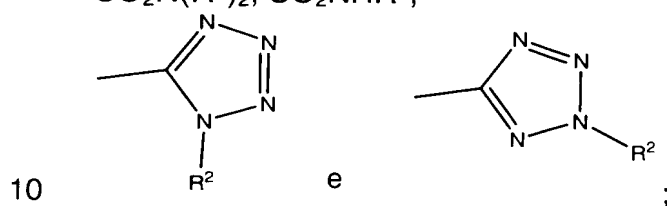
U^1 é independentemente hidrogênio, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN ou O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ;

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

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

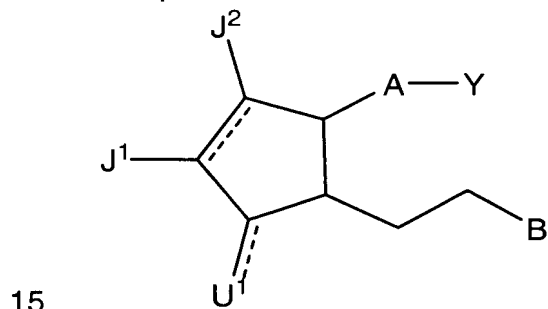
5 B é arila ou heteroarila.

Exemplo 3 de compostos. O composto de acordo com exemplo 1 de compostos, em que Y é selecionado entre $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



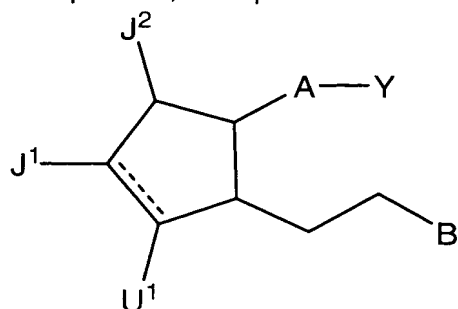
em que R^2 é independentemente H, C_1 - C_6 alquila, fenila não substituído ou bifenila não substituído.

Exemplo 4 de compostos. O composto de acordo com exemplo 1 ou 3 de compostos da fórmula



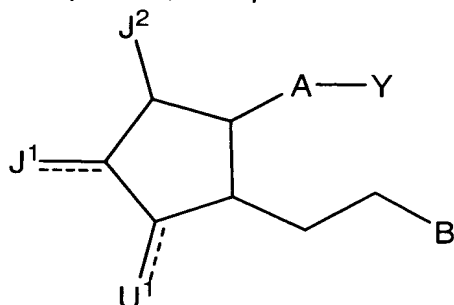
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

Exemplo 5 de compostos. O composto de acordo com exemplo 1 ou 3 de compostos, em que o referido composto possui a fórmula



20 ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

Exemplo 6 de compostos. O composto de acordo com exemplo 1 ou 3 de compostos, em que o referido composto possui a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

5 Exemplo 7 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é (3-metilfenoxi)metila.

Exemplo 8 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é (4-but-2-iniloxi)metila.

10 Exemplo 9 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

Exemplo 10 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.

Exemplo 11 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 3-(metóximetil)fenila.

15 Exemplo 12 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 3-(3-propil)fenila.

Exemplo 13 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 3-metilfenetila.

20 Exemplo 14 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 4-(2-etil)fenila.

Exemplo 15 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 4-fenetila.

Exemplo 16 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 4-metoxibutila.

25 Exemplo 17 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 5-(metóximetil)furan-2-ila.

Exemplo 18 de compostos. O composto de acordo com qualquer

exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 5-(metóximetil)tiofen-2-ila.

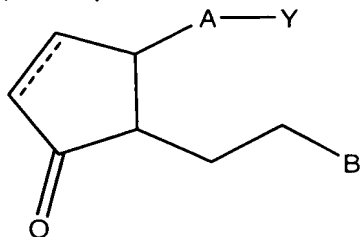
Exemplo 19 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 5-(3-propil)furan-2-ila.

5 Exemplo 20 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

Exemplo 21 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é 6-hexila.

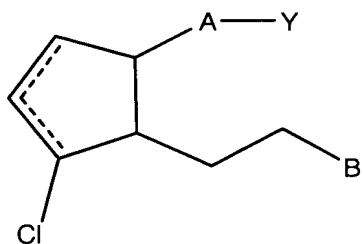
Exemplo 22 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo de 1 a 6 de compostos, em que A é (Z)-6-hex-4-enila.

10 Exemplo 23 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1, 3, 4 e entre 7 a 22 de compostos, em que o referido composto possui a fórmula:



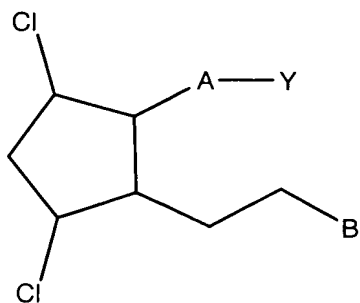
ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

15 Exemplo 24 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1, 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que o referido composto possui a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

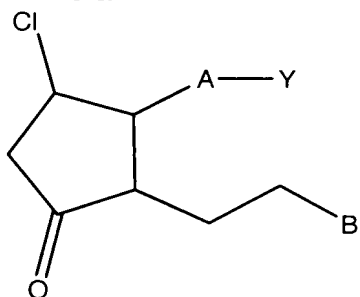
20 Exemplo 25 de compostos. O composto de acordo qualquer exemplo entre 1, 3 e entre 6 a 22 de compostos, em que o referido composto possui a fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

Exemplo 26 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1, 3 e entre 6 a 22 de compostos, em que o referido composto possui a

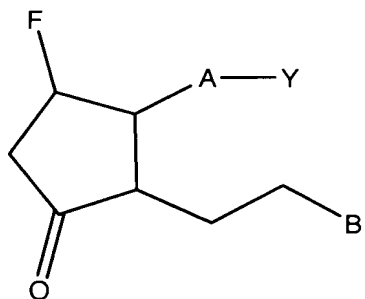
5 fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

Exemplo 27 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1, 3 e entre 6 a 22 de compostos, em que o referido composto possui a

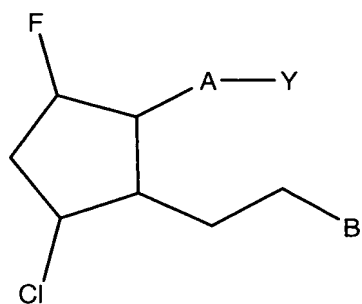
10 fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

Exemplo 28 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1, 3 e entre 6 a 22 de compostos, em que o referido composto possui a

15 fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pro-fármaco deste.

Exemplo 29 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é O.

5 Exemplo 30 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é S.

Exemplo 31 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é F.

10 Exemplo 32 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é Cl.

Exemplo 33 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é Br.

Exemplo 34 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre os exemplos 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é I.

15 Exemplo 35 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é CN.

Exemplo 36 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3 e entre 7 a 22 de compostos, em que U^1 é O-alquila, contendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

20 Exemplo 37 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é hidrogênio.

Exemplo 38 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é F.

25 Exemplo 39 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é Cl.

Exemplo 40 de compostos. O composto de acordo com qualquer

exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é Br.

Exemplo 41 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é I.

Exemplo 42 de compostos. O composto de acordo com qualquer
5 exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é O.

Exemplo 43 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é OH.

Exemplo 44 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é CN.

10 Exemplo 45 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é O-alquila, contendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono.

Exemplo 46 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6 átomos de carbono.
15

Exemplo 47 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 36 de compostos, em que J^1 é CF_3 .

Exemplo 48 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é hidrogênio.
20

Exemplo 49 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é F.

Exemplo 50 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é Cl.

25 Exemplo 51 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é Br.

Exemplo 52 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é I.

30 Exemplo 53 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é CN.

Exemplo 54 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é O-

alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6 átomos de carbono.

Exemplo 55 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou com 6 átomos de carbono.

5 Exemplo 56 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 29 a 47 de compostos, em que J^2 é CF_3 .

Exemplo 57 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é fenila substituído ou não substituído.

10 Exemplo 58 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é tienila substituído ou não substituído.

Exemplo 59 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é naftila substituído ou não substituído.

15

Exemplo 60 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é furila substituído ou não substituído.

Exemplo 61 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é piridinila substituído ou não substituído.

20

Exemplo 62 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é benzotienila substituído ou não substituído.

25

Exemplo 63 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é indenila substituído ou não substituído.

Exemplo 64 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B é tetralonila substituído ou não substituído.

30

Exemplo 65 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1, 2, 3, 4 ou 5 substi-

tuíntes, em que cada substituinte possui um ou mais átomos de carbono, flúor, cloro ou de oxigênio e em que todos os substituintes, considerados em conjunto, consistem em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ou 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ou 3 átomos de bromo e 0, 1, 2 ou 3 átomos de oxigênio.

Exemplo 66 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui um substituinte da fórmula $C_aH_bO_c$; em que A é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, b é 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ou 19; e c é 0, 1, 2 ou 3.

Exemplo 67 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes alquila com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Exemplo 68 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui um substituinte hidroxialquila com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono e 1 ou 2 grupamentos hidróxi.

Exemplo 69 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui um substituinte alquila com 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono.

Exemplo 70 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes do tipo halogênio.

Exemplo 71 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes com cloro.

Exemplo 72 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1 substituinte com cloro.

Exemplo 73 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 2 substituintes com cloro.

Exemplo 74 de compostos. O composto de acordo com qualquer

exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1, 2, 3 ou 4 substituintes trifluormetila.

Exemplo 75 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1, 2 ou 3 substituintes trifluormetila.

Exemplo 76 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 1 substituinte trifluormetila.

Exemplo 77 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui 2 substituintes trifluormetila.

Exemplo 78 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B possui substituinte hidroxila.

Exemplo 79 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B é fenila não substituído.

Exemplo 80 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3,5-diclorofenila.

Exemplo 81 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3,5-di(trifluormetil)fenila.

Exemplo 82 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 2-clorofenila.

Exemplo 83 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-clorofenila.

Exemplo 84 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-clorofenila.

Exemplo 85 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(trifluormetil)fenila.

Exemplo 86 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-isopropilfenila.

Exemplo 87 de compostos. O composto de acordo com qualquer

exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-terc-butilfenila.

Exemplo 88 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-hidroxifenila.

Exemplo 89 de compostos. O composto de acordo com qualquer
5 exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-metoxifenila.

Exemplo 90 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(benzoiloxi)fenila.

Exemplo 91 de compostos. O composto de acordo com qualquer
10 exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 2,3-dimetilfenila.

Exemplo 92 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3,4-dimetilfenila.

Exemplo 93 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 2,4-dimetilfenila.

Exemplo 94 de compostos. O composto de acordo com qualquer
15 exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 2,5-dimetilfenila.

Exemplo 95 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3,5-dimetilfenila.

Exemplo 96 de compostos. O composto de acordo com qualquer
20 exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 2,6-dimetilfenila.

Exemplo 97 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(hidróximetil)fenila.

Exemplo 98 de compostos. O composto de acordo com qualquer
25 exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Exemplo 99 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.

Exemplo 100 de compostos. O composto de acordo com qual-
30 quer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 2-(hidróximetil)fenila.

Exemplo 101 de compostos. O composto de acordo com qualquer entre os exemplos de 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-(hidróximetil)-3,5-dimetilfenila.

5 Exemplo 102 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-(metóximetil)-3,5-dimetilfenila.

Exemplo 103 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(1-hidróxibutil)fenila.

10 Exemplo 104 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-(1-metóxibutil)fenila.

Exemplo 105 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-(1-hidróxibutil)fenila.

Exemplo 106 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-(2-hidróxietyl)fenila.

20 Exemplo 107 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(2-hidróxietyl)fenila.

Exemplo 108 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 2-(2-hidróxietyl)fenila.

25 Exemplo 109 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-(2-hidróxietyl)-3,5-dimetilfenila.

30 Exemplo 110 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(1-hidróxiethyl)fenila.

Exemplo 111 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-

(acetóximetil)-5-clorofenila.

Exemplo 112 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ila.

5 Exemplo 113 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 1-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-ila.

Exemplo 114 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 5-hidróxi-10 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ila.

Exemplo 115 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 3-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Exemplo 116 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 57 de compostos, em que B representa 4-(2-fenilpropan-2-il)fenila.

Exemplo 117 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B representa naftalen-2-ila.

20 Exemplo 118 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B representa naftalen-1-ila.

Exemplo 119 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 56 de compostos, em que B representa 4-cloronaftalen-1-ila.

25 Exemplo 120 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 37 a 119 de compostos, em que U¹ é hidrogênio.

Exemplo 121 de compostos. O composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 3, 7 a 22 e entre 37 a 119 de compostos, em que U¹ é OH.

Exemplo de composição:

Composição compreendendo um composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 121 de compostos, em que a referida composição é um líquido oftalmicamente aceitável.

Exemplos de medicamentos:

- 5 Uso de um composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 121 de compostos na produção de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou de hipertensão ocular em mamífero.

- 10 Medicamento compreendendo um composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 121 de compostos, em que a referida composição é um líquido oftalmicamente aceitável.

Exemplo de método:

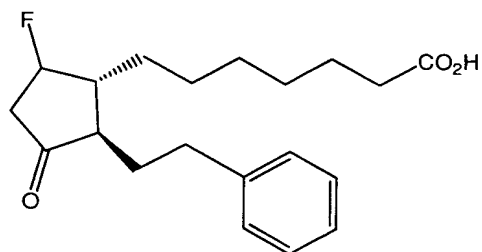
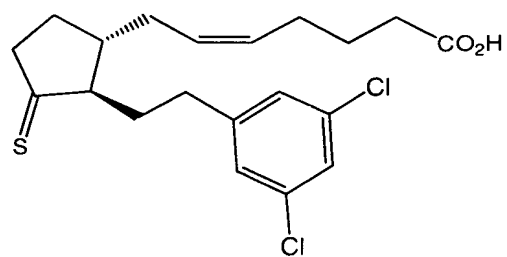
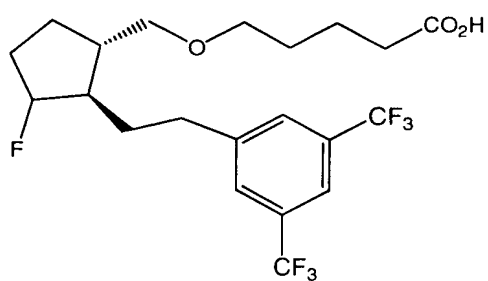
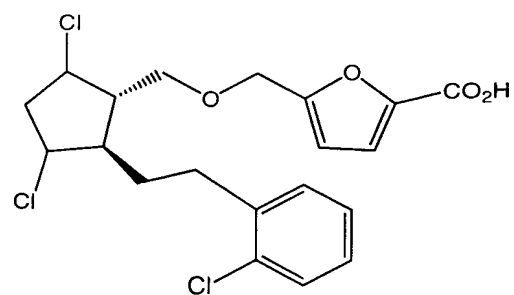
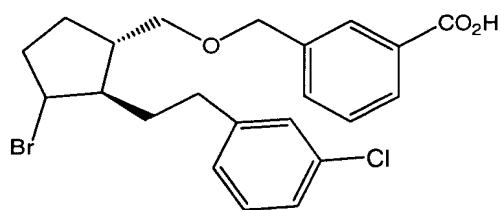
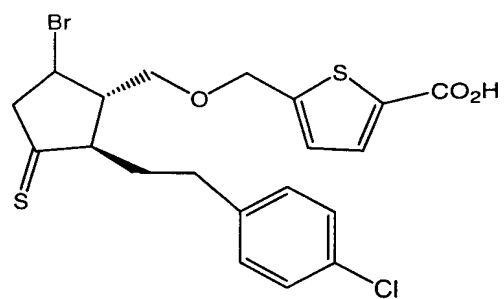
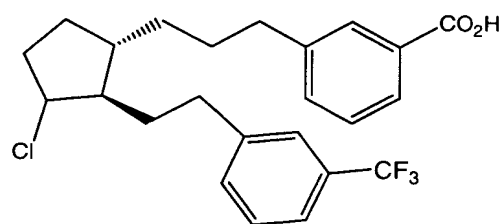
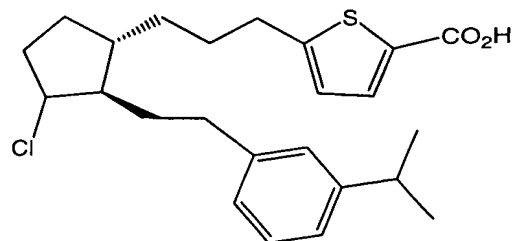
Método compreendendo a administração de um composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 121 de compostos para mamífero para o tratamento de glaucoma ou de hipertensão ocular.

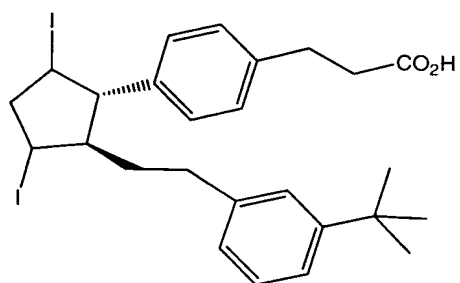
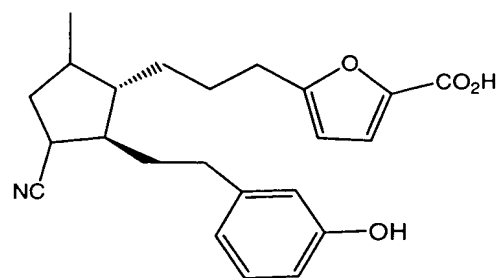
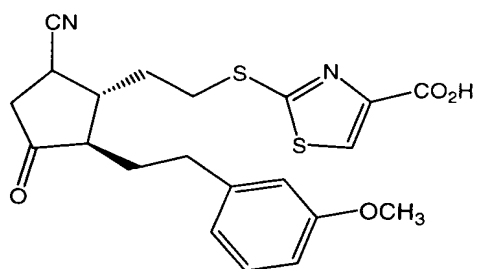
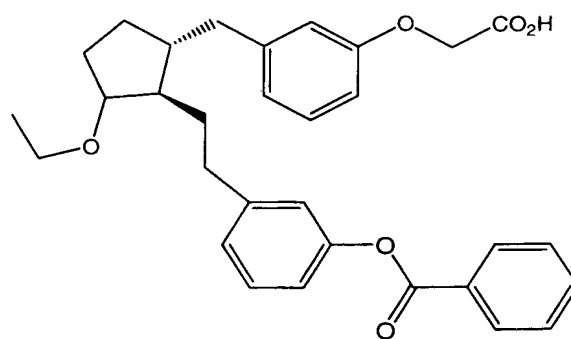
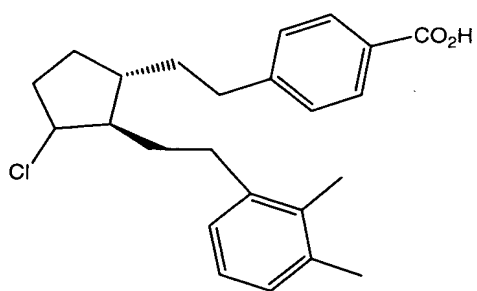
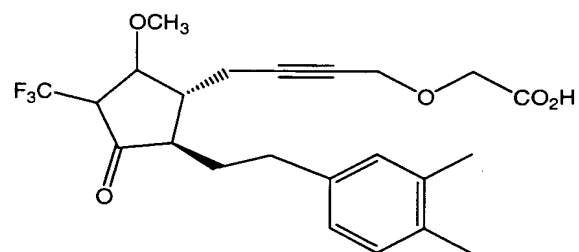
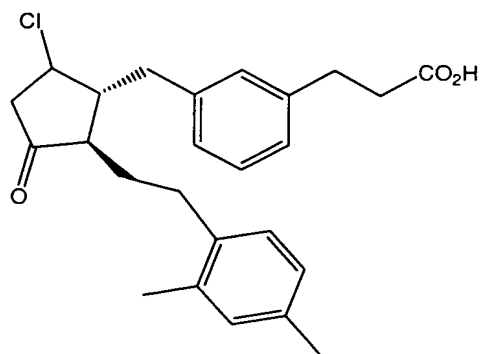
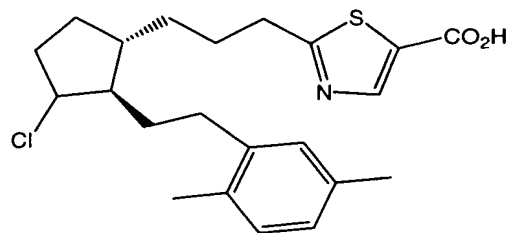
- 15 Exemplo de kit:

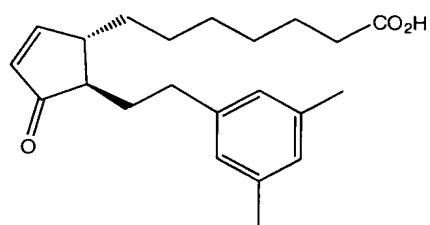
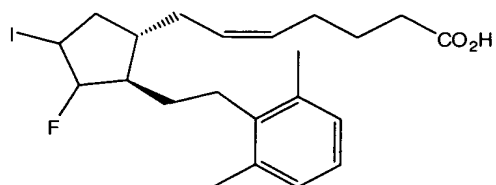
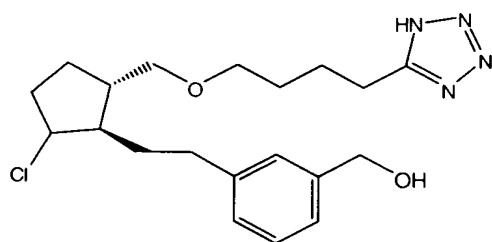
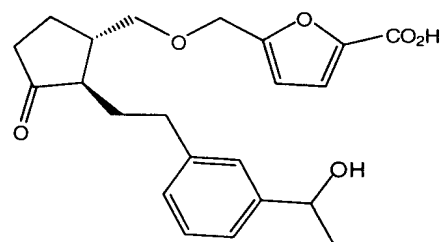
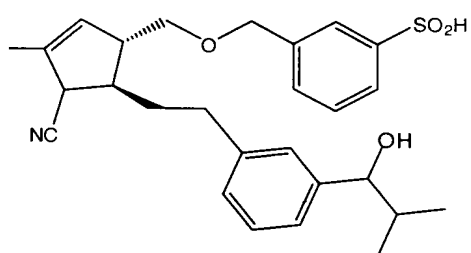
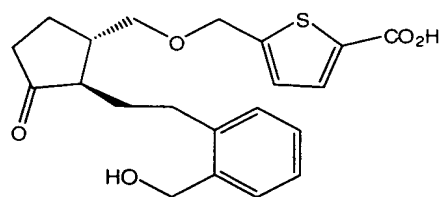
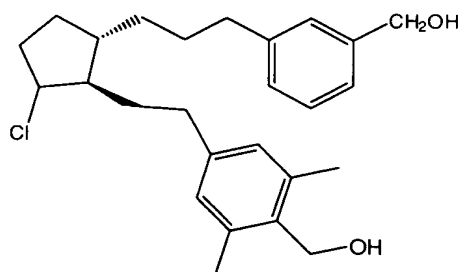
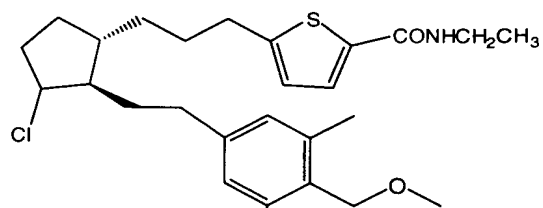
Kit compreendendo uma composição contendo um composto de acordo com qualquer exemplo entre 1 a 121 de compostos, um recipiente e instruções para administração da referida composição para mamífero para o tratamento de glaucoma ou de hipertensão ocular.

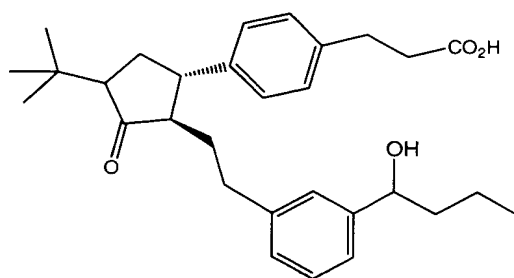
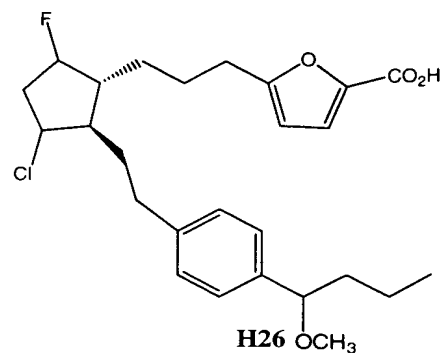
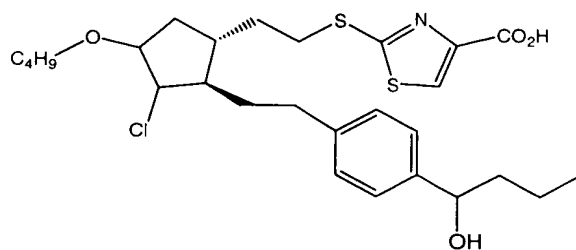
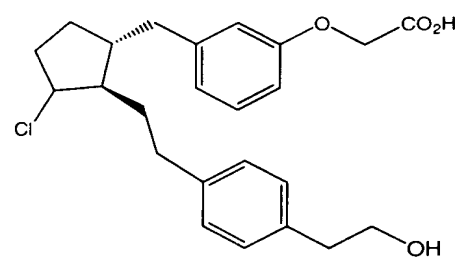
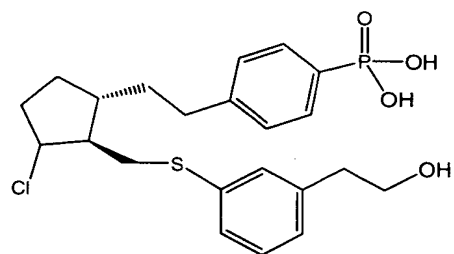
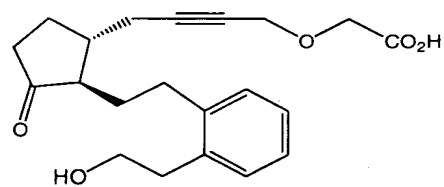
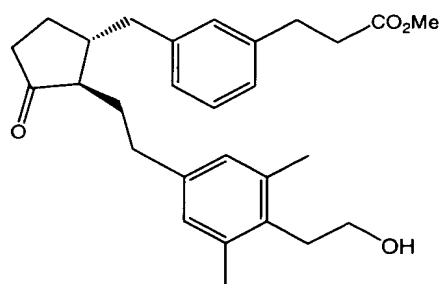
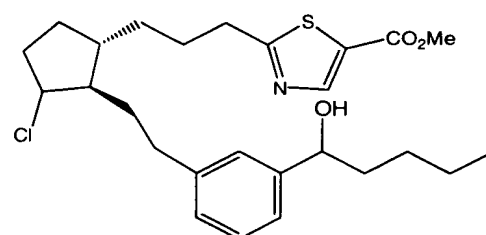
- 20 “Tratamento”, “tratar” ou qualquer outra forma dessas palavras, conforme utilizadas nesta exposição, pretendem significar uso no diagnóstico, cura, abrandamento, tratamento ou prevenção de doença em homem ou em outros animais.

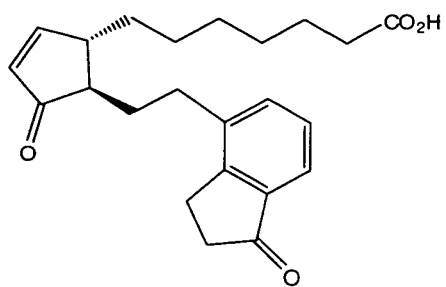
H1-H64 são exemplos hipotéticos de compostos úteis.

**H1****H2****H3****H4****H5****H6****H7****H8**

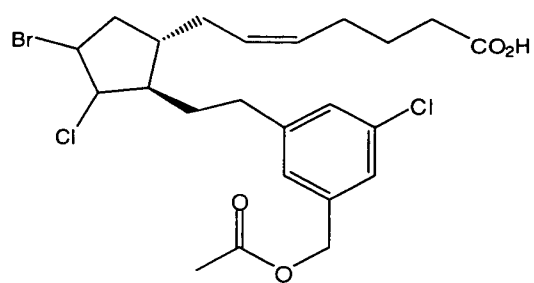
**H9****H10****H11****H12****H13****H14****H15****H16**

**H17****H18****H19****H20****H21****H22****H23****H24**

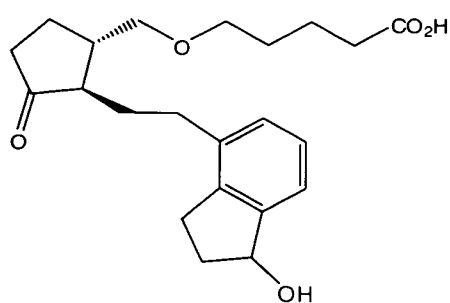
**H25****H26****H27****H28****H29****H30****H31****H32**



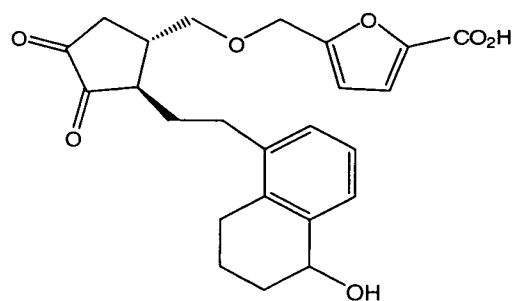
H33



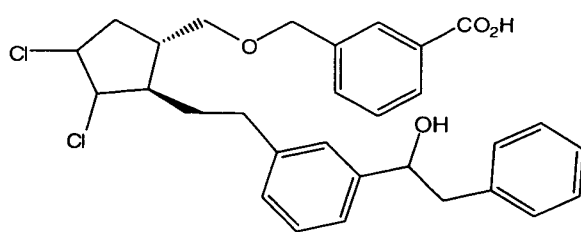
H34



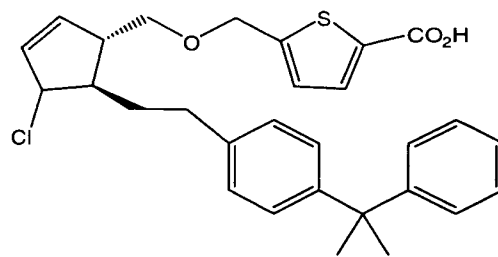
H35



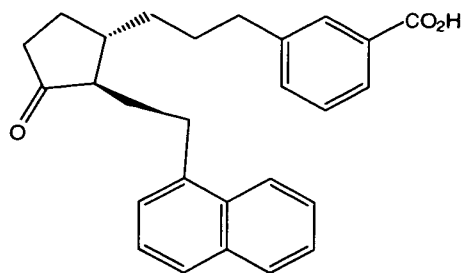
H36



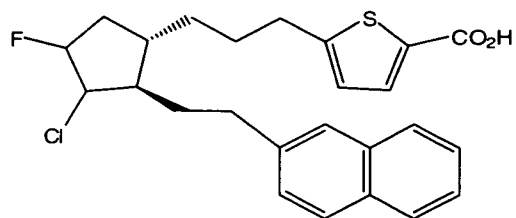
H37



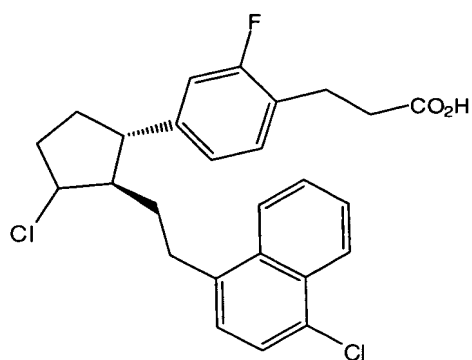
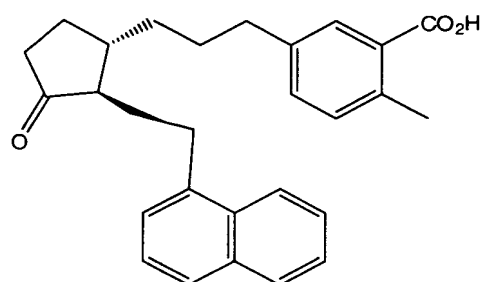
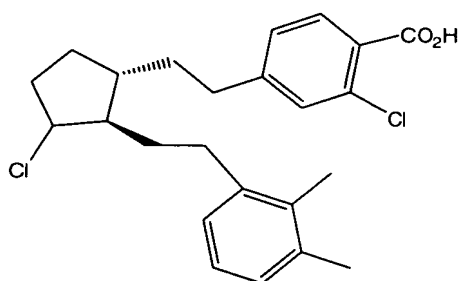
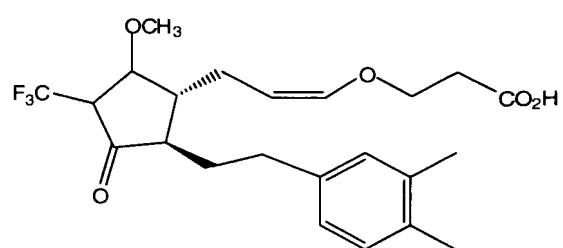
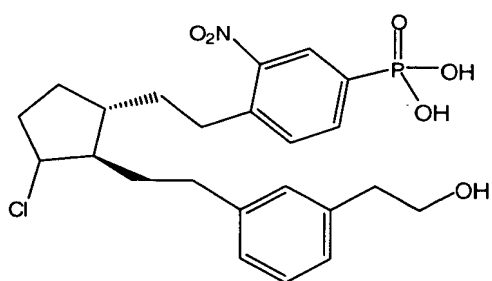
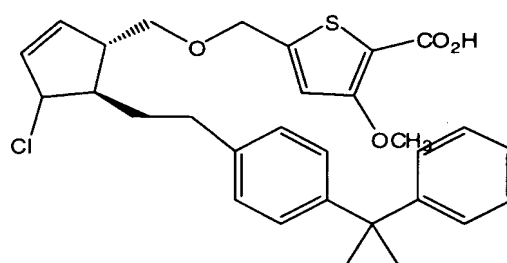
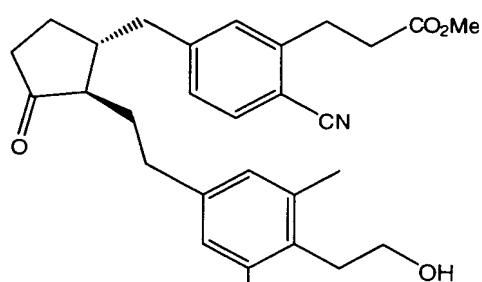
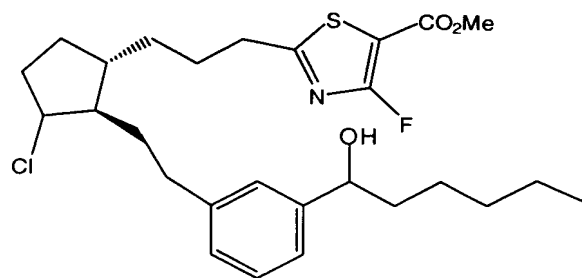
H38

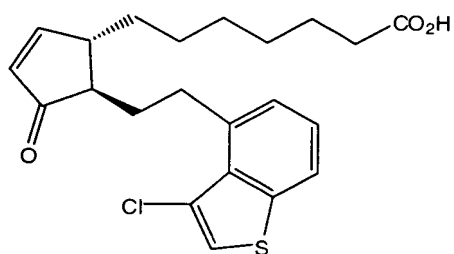


H39

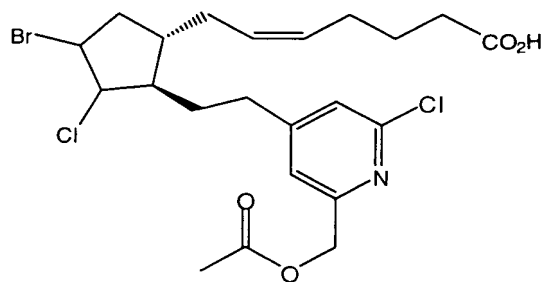


H40

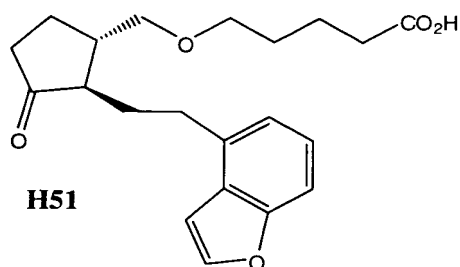
**H41****H42****H43****H44****H45****H46****H47****H48**



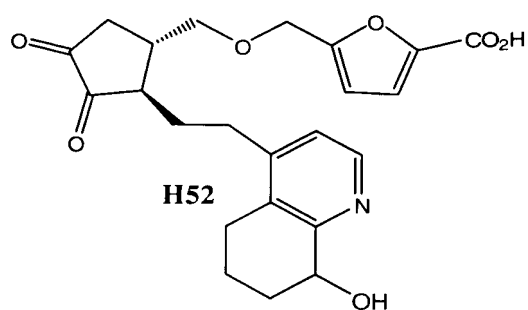
H49



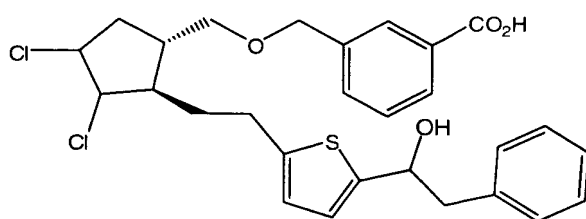
H50



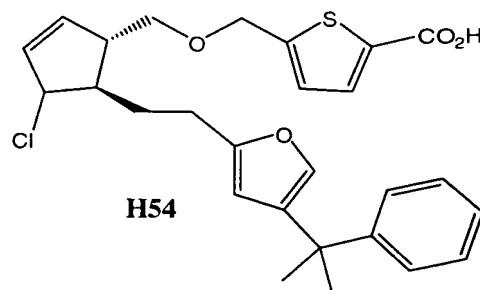
H51



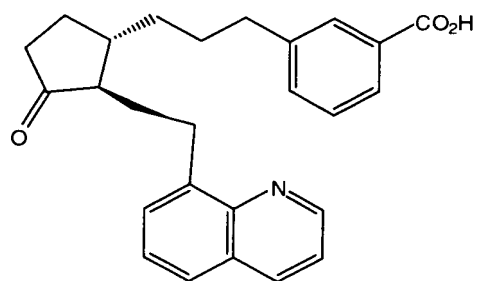
H52



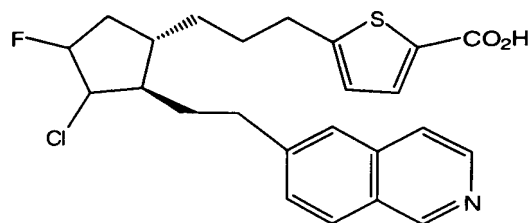
H53



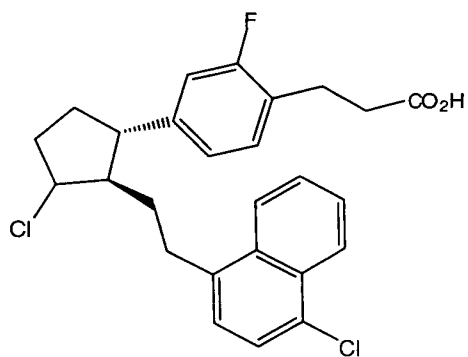
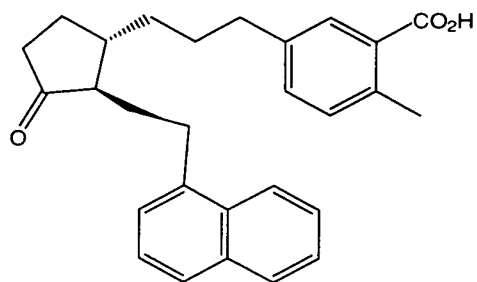
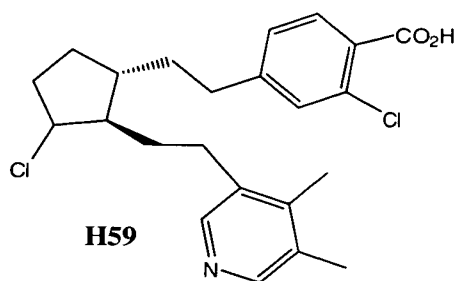
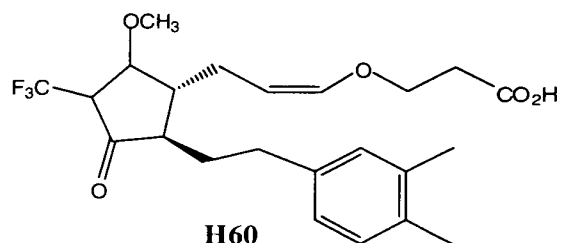
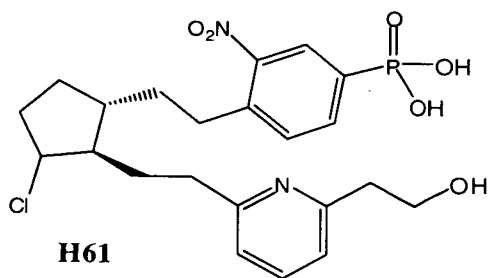
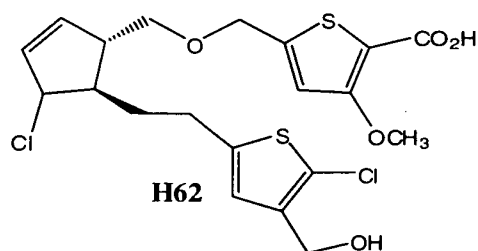
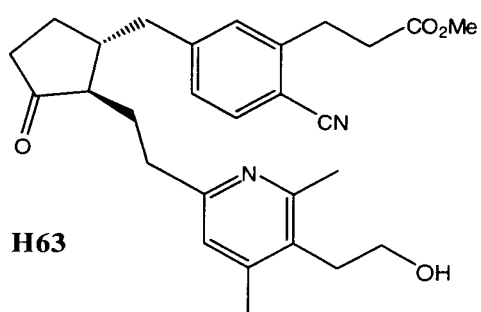
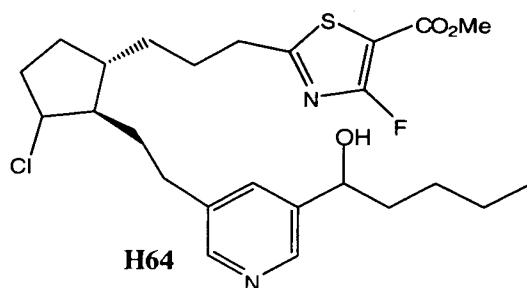
H54



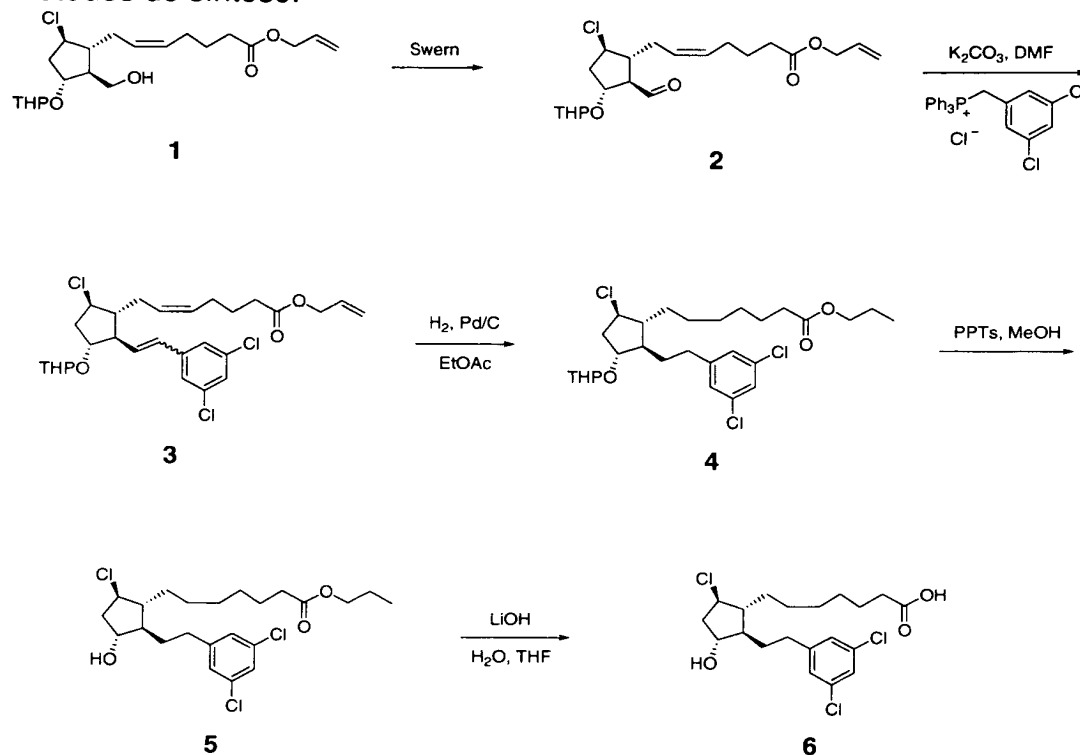
H55



H56

**H57****H58****H59****H60****H61****H62****H63****H64**

Métodos de síntese:



Exemplo 1 de síntese:

Ácido 7-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-3-hidróxi-ciclopentil]-heptanóico (**6**)

Etapa 1. Oxidação de **1** para dar origem a **2**

DMSO (94 μ l, 1,21 mmol) foi adicionado a uma solução de cloroeto de oxalila (51 μ l, 0,58 mmol) em CH_2Cl_2 (0,5 ml) a $-78^\circ C$. Após 15 min, foi adicionada uma solução do álcool **1** (250 mg, 0,485 mmol) em CH_2Cl_2 (1,0 ml + 1,0 ml solução de lavagem). Após 15 min a $-78^\circ C$, trietilamina (541 μ l, 3,88 mmol) foi adicionada, e a reação deixada em repouso para que aquecesse até a temperatura ambiente. Após 1 h em temperatura ambiente, a mistura da reação foi repartida em $NaHCO_3$ aquoso saturado (3 ml) e CH_2Cl_2 (5 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa, extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Os extratos combinados foram secados ($MgSO_4$), filtrados e concentrados em vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia flash sobre sílica gel (30% EtOAc/hexano) produziu 169 mg (68%) de aldeído **2**.

Etapa 2. Reação de Wittig de **2** para produção de alceno **3**

Foi adicionada uma solução do aldeído **2** (169 mg, 0,33 mmol)

em DMF (2 mL) a uma mistura de carbonato de potássio (99,99%, 227 mg, 1,65 mmol) e cloreto de 3,5-diclorofenilmetiltrifenilfosfônio (consultar Cullen *et al.*, US 5 536 725, 129 mg, 0,66 mmol) em DMF (1 ml) a 0°C. A mistura foi deixada em repouso para se aquecer até a temperatura ambiente. Após 18 h, a mistura da reação foi repartida em água (10 ml) e EtOAc (10 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa, extraída com EtOAc (2 x 10 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (10 ml), secados (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia flash sobre sílica gel (12 g, hexano → EtOAc, gradiente) produziu 130 mg (73%) de alceno **3**.

Etapa 3. Hidrogenação do trieno **3** para dar origem a **4**

Paládio em carbono (10% pt, 2,5 mg) foi adicionado a uma solução do alceno **3** (130 mg, 0,24 mmol) em EtOAc (5 ml). Foi estabelecida atmosfera de hidrogênio por evacuação e novo enchimento com hidrogênio (10x), e a mistura da reação foi agitada sob balão de hidrogênio por 3 h. A mistura da reação foi filtrada através de celite, lavada com EtOAc, e o filtrado, concentrado em vácuo para produzir 110 mg (83%) de composto saturado **4**.

Etapa 4. Retirada de proteção de **4** para dar origem a **5**

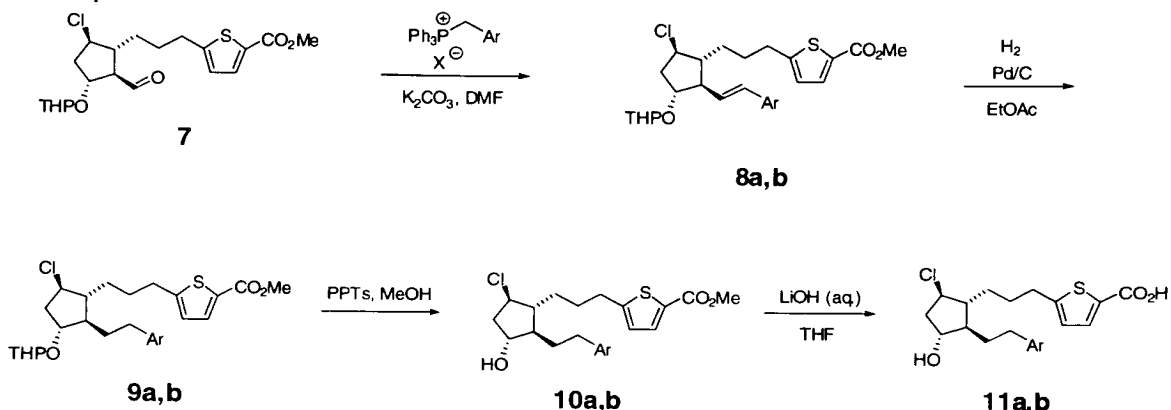
p-toluenossulfonato de piridínio (PPTs, 23 mg, 0,092 mmol) foi adicionado a uma solução de **4** (110 mg, 0,20 mmol) em metanol (2,0 ml) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A solução foi aquecida a 40 °C por 18 h, em seguida, resfriada e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia flash sobre sílica gel (12 g, hexano → EtOAc, gradiente) produziu 59 mg (58%) de álcool **5**.

Etapa 5. Saponificação de **5** para dar origem a **6**

Hidróxido de lítio (0,46 ml de solução aquosa a 1,0 M, 0,46 mmol) foi adicionado a uma solução do éster **5** (54 mg, 0,12 mmol) em THF (0,5 ml). A solução foi aquecida a 40 °C por 18 h, em seguida, sendo resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi repartida em HCl a 10% (5 ml) e EtOAc (5 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa, extraída com EtOAc (2 x 5 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (5

ml), secados (MgSO_4), filtrados e concentrados em vácuo para produzir 44 mg (90%) do composto do título.

Exemplo 2 de síntese:



- 5 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-ácido carboxílico (**11a**)

Etapa 1. Reação de Wittig de **7** para dar origem a **8a**

- A uma solução do aldeído **7** (consultar, Pedido de Patente Provi-
sional dos Estados Unidos Nº 60/947 904, depositado em 03 de julho de
10 2007, aqui incorporado por referência neste pedido de patente, 130 mg, 0,31
mmol) em DMF (3,1 ml) e temperatura ambiente, foram adicionados carbo-
nato de potássio (99,99%, 216 mg, 1,56 mmol) e cloreto de 3,5-
diclorofenilmetiltrifenilfosfônio (consultar Cullen *et al.*, US 5 536 725, 123 mg,
0,27 mmol). Após 3 dias, a mistura da reação foi repartida em água (10 ml) e
15 EtOAc (10 ml). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi separada,
lavada com água (5 x 10 ml), secada (MgSO_4), filtrada e concentrada em
vácuo. A purificação do resíduo bruto, por cromatografia sobre 4 g de sílica
gel (hexano $\rightarrow$ EtOAc, gradiente), produziu 100 mg (67%) de alceno **8a**.

Etapa 2. Hidrogenação de **8a** para dar origem a **9a**

- 20 Paládio em carbono (10% pt, 2 mg) foi adicionado a uma solu-
ção do alceno **8a** (100 mg, 0,18 mmol) em EtOAc (5 ml). Foi estabelecida
atmosfera de hidrogênio por evacuação e novo enchimento com hidrogênio
(3x) e a mistura da reação foi agitada sob balão de hidrogênio por 18 h. A
mistura da reação foi filtrada através de celite, lavada com EtOAc, e o filtrado
25 foi concentrado em vácuo para produzir 100 mg (quant.) do composto satu-

rado **9a**.

Etapa 3. Retirada de proteção de **9a** para dar origem a **10a**

De acordo com a etapa 4 dos procedimentos do Exemplo 1, THP-éter **9a** (100 mg, 0,18 mmol) foi convertido em 72 mg (85%) do álcool **10a**.

Etapa 4. Saponificação de **10a** para dar origem a **11a**

Hidróxido de lítio (0,25 ml de solução aquosa a 1,0 M, 0,25 mmol) foi adicionado a uma solução do éster **10a** (30 mg, 0,063 mmol) em THF (0,32 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 18 h, acidificada com HCl a 10% (10 ml) e extraída com EtOAc (2 x 20 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (10 ml), secados (MgSO_4), filtrados e concentrados em vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia em 4 g de sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, gradiente) produziu 12 mg (40%) do composto do título (**11a**). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 – 1,67 (m, 3 H), 1,65 – 1,90 (m, 5 H), 2,18 (dd, $J = 6,74, 5,57$ Hz, 2 H), 2,53 – 2,78 (m, 2 H), 2,80 – 2,95 (m, 2 H), 4,05 (q, $J = 6,93$ Hz, 1 H), 4,10 – 4,22 (m, 1 H), 6,82 (d, $J = 3,81$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 1,76$ Hz, 2 H), 7,19 (t, $J = 1,90$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 3,81$ Hz, 1 H).

Exemplo 3 de síntese

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(2-(2,6-dicloropiridin-4-il)etil)-3-hidróxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-ácido carboxílico (**11b**)

Etapa 1. Hidrogenação de **8b** para dar origem a **9b**

Paládio em carbono (10% pt, 1,4 mg) foi adicionado a uma solução do alceno **8b** (consultar o Pedido de Patente Provisional dos Estados Unidos Nº 60/947 904, 78 mg, 0,14 mmol) em EtOAc (3,5 ml). Foi estabelecida atmosfera de hidrogênio por evacuação e novo enchimento com hidrogênio (3x), e a mistura da reação foi agitada sob balão de hidrogênio por 2 dias. A mistura da reação foi filtrada através de celite, lavada com EtOAc, e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir 71 mg (91%) do composto saturado **9b**.

Etapa 2. Retirada de proteção de **9b** para dar origem a **10b**

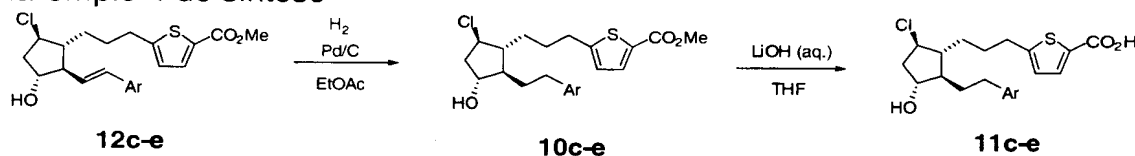
De acordo com a etapa 4 dos procedimentos do Exemplo 1,

THP-éter **9b** (71 mg, 0,13 mmol) foi convertido em 31 mg (51%) do álcool **10b**.

Etapa 3. Saponificação de 10b para dar origem a 11b

Hidróxido de lítio (0,26 ml de solução aquosa a 1,0 M, 0,26 mmol) foi adicionado a uma solução do éster **10b** (31 mg, 0,065 mmol) em THF (0,65 ml). A mistura foi agitada a 40°C por 3 dias, resfriada até a temperatura ambiente, acidificada com HCl a 1,0 N (0,5 ml) e extraída com EtOAc (2 x 10 ml). Os extratos combinados foram lavados com salmoura (10 ml), secados (MgSO₄), filtrados e concentrados em vácuo. A purificação do resíduo bruto, por cromatografia em 4 g de sílica gel (CH₂Cl₂ → 10% MeOH/CH₂Cl₂, gradiente), produziu 17 mg (56%) do composto do título (**11b**). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δppm 1,42 – 1,66 (m, 3 H), 1,64 – 1,89 (m, 5 H), 2,14 – 2,25 (m, 2 H), 2,58 – 2,84 (m, 2 H), 2,84 – 2,96 (m, 2 H), 4,05 (q, *J* = 6,55 Hz, 1 H), 4,18 (q, *J* = 5,37 Hz, 1 H), 6,83 (d, *J* = 3,81 Hz, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,72 (d, *J* = 3,81 Hz, 1 H).

Exemplo 4 de síntese



5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidróximetil)fenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-ácido carboxílico (**11c**)

20 Etapa 1. Hidrogenação de **12c** para dar origem a **10c**

De acordo com a etapa 2 dos procedimentos do Exemplo 2, o alceno **12c** (consultar o Pedido de Patente Provisional dos Estados Unidos Nº 60/947 904, 12 mg, 0,0026 mmol) foi convertido em 10 mg (83%) do álcool **10c**.

25 Etapa 2. Saponificação de **10c** para dar origem a **11c**

Hidróxido de lítio (85 µl de solução aquosa a 1,0 M, 0,085 mmol) foi adicionado a uma solução do éster **10c** (10 mg, 0,021 mmol) em THF (0,1 ml). A mistura foi agitada a 40°C por 18 h, resfriada até a temperatura ambiente, acidificada com HCl a 0,5 N (2 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 2 ml). Os extratos combinados foram secados (MgSO₄), filtrados e concentrados em

vácuo. A purificação do resíduo bruto, por cromatografia em 4 g de sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, gradiente) produziu 3 mg (31%) do composto do título (**11c**). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,19 – 1,37 (m, 2 H), 1,42 – 1,65 (m, 4 H), 1,67 – 1,88 (m, 2 H), 2,10 – 2,23 (m, 2 H), 2,50 – 2,78 (m, 2 H), 2,84 – 2,93 (m, 2 H), 3,97 – 4,09 (m, 1 H), 4,10 – 4,20 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 6,82 (d, $J = 4,40$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J = 5,57$ Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 3,81$ Hz, 1 H).

Exemplo 5 de síntese

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-difluorfenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-ácido carboxílico (**11d**)

Etapa 1. Hidrogenação de **12d** para dar origem a **10d**

Paládio em carbono (10% pt, 24 mg) foi adicionado a uma solução do alceno **12d** (consultar Allergan ROI 2007-011, aqui incorporado por referência neste pedido de patente, 100 mg, 0,23 mmol) em EtOAc (5 ml). Foi estabelecida atmosfera de hidrogênio por evacuação e novo enchimento com hidrogênio (3x), e a mistura da reação foi agitada sob balão de hidrogênio por 3 dias. A mistura da reação foi filtrada através de celite, lavada com EtOAc, e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir 75 mg (75%) do composto saturado **10d**.

Etapa 2. Saponificação de **10d** para dar origem a **11d**

Hidróxido de lítio (0,68 ml de solução aquosa a 1,0 M, 0,68 mmol) foi adicionado a uma solução do éster **10d** (75 mg, 0,17 mmol) em THF (0,7 ml). Após 18 h a temperatura ambiente, a mistura foi repartida em HCl a 1,0 N (20 ml) e CH_2Cl_2 (50 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa, extraída com CH_2Cl_2 (50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (20 ml), secada (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo bruto, por cromatografia em 12 g de sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 20\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, gradiente) produziu 4 mg (6%) do composto do título (**11d**). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,41 – 1,67 (m, 3 H), 1,63 – 1,89 (m, 5 H), 2,11 – 2,26 (m, 2 H), 2,52 – 2,83 (m, 2 H), 2,82 – 2,94 (m, 2 H), 3,99 – 4,11 (m, 1 H), 4,12 – 4,27 (m, 1 H), 6,54 – 6,76 (m, 3 H), 6,81 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 7,71 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H).

Exemplo 6 de síntese

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dimetilfenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-ácido carboxílico (**11e**)

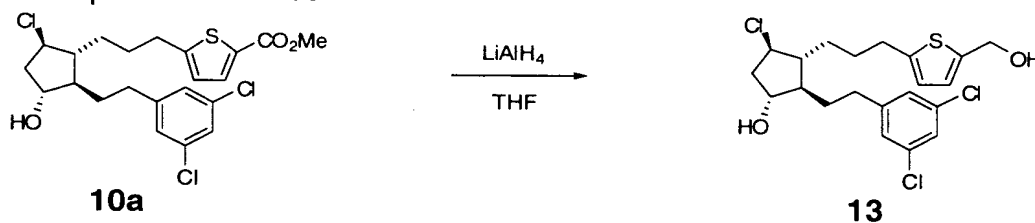
Etapa 1. Hidrogenação de **12e** para dar origem a **10e**

5 De acordo com a etapa 2 dos procedimentos do Exemplo 2, o alceno **12e** (consultar o Pedido de Patente Provisional dos Estados Unidos Nº 60/947 904, 185 mg, 0,43 mmol) foi convertido em 160 mg (86%) do composto saturado **10e**.

Etapa 2. Saponificação de **10e** para dar origem a **11e**

10 De acordo com a etapa 2 dos procedimentos do Exemplo 5, o éster **10e** (160 mg, 0,37 mmol) foi convertido em 120 mg (75%) de **10e** recuperado e 5 mg (3%) do composto do título (**11e**). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 - 1,65 (m, 4 H), 1,69 - 1,87 (m, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,47 - 2,75 (m, 2 H), 2,86 (t, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 4,04 (q, *J* = 6,84 Hz, 1 H),
 15 4,09 - 4,21 (m, 1 H), 6,82 (d, *J* = 4,10 Hz, 4 H), 7,71 (d, *J* = 3,52 Hz, 1 H).

Exemplo 7 de síntese

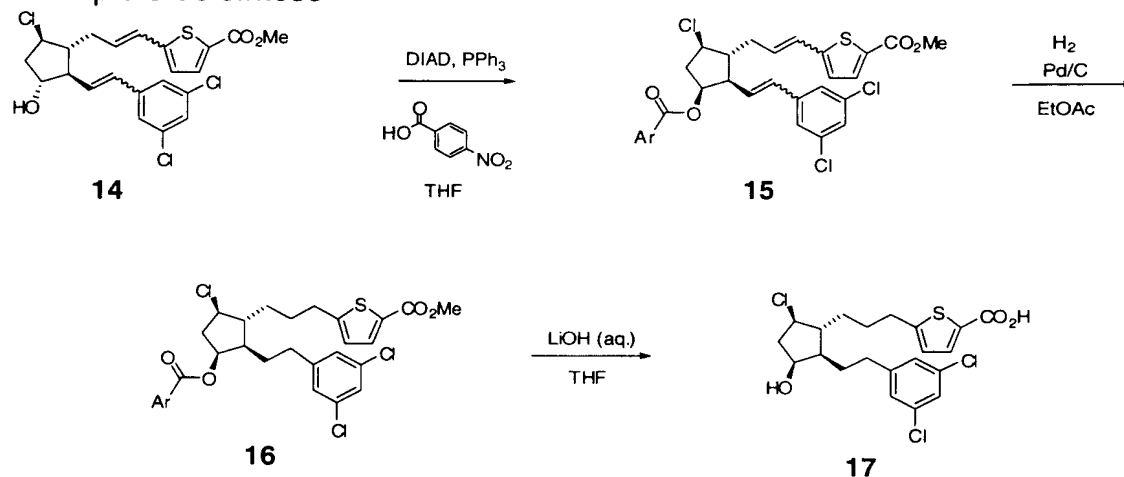


(1R,2R,3R,4R)-4-cloro-2-(3,5-diclorofenetil)-3-(3-(5-(hidróximetil)tiofen-2-il)propil)ciclopentanol (**13**)

20 Hidreto de alumínio e lítio (44 µl de solução aquosa a 1,0 M em Et₂O, 0,044 mmol) foi adicionado a uma solução do éster **10a** (21 mg, 0,044 mmol) em THF (0,15 ml) a 0°C. Após 1 h a 0°C, a mistura da reação foi deixada em repouso para aquecer até a temperatura ambiente. Após 18 h a temperatura ambiente, a reação foi encharcada com água (0,1 ml) e NaOH a
 25 15% (0,1 ml). A mistura resultante foi filtrada através de uma camada de celite, lavada com água (0,3 ml) e THF (5 ml). O filtrado foi concentrado em vácuo até estar seco. A purificação do resíduo bruto, por cromatografia em 4 g de sílica gel (hexano → EtOAc, gradiente) produziu 14 mg (71%) do composto do título (**13**). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δppm 1,41 - 1,67 (m, 5 H),

1,64 - 1,88 (m, 6 H), 2,16 (dd, $J = 6,74, 5,57$ Hz, 2 H), 2,53 - 2,77 (m, 2 H), 2,81 (t, $J = 7,33$ Hz, 2 H), 4,05 (q, $J = 6,64$ Hz, 1 H), 4,16 (q, $J = 5,28$ Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 6,63 (d, $J = 3,22$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 3,22$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 7,20 (t, $J = 1,76$ Hz, 1 H).

5 Exemplo 8 de síntese



5-(3-((1R,2R,3S,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-ácido carboxílico (**17**)

Etapa 1. Reação de Mitsunobu de **14** para dar origem a **15**

10 Trifenilfosfina (120 mg, 0,46 mmol) e azodicarboxilato de diisopropila (DIAD, 67 μ l, 0,35 mmol) foram adicionados a uma solução do álcool **14** (consultar o Pedido de Patente Provisional dos Estados Unidos Nº 60/947 904, 54 mg, 0,11 mmol) e a ácido 4-nitrobenzóico (57 mg, 0,34 mmol) em THF (4 ml) e temperatura ambiente. Após 18 h a temperatura ambiente, a
15 reação foi diluída com água (20 ml) e extraída com EtOAc (3 x 20 ml). A fase orgânica combinada foi secada (MgSO_4), filtrada e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo bruto, por cromatografia em 4 g de sílica gel (hexanos $\rightarrow$ EtOAc, gradiente) produziu 70 mg (99%) do benzoato **15**.

Etapa 2. Hidrogenação de **15** para dar origem a **16**

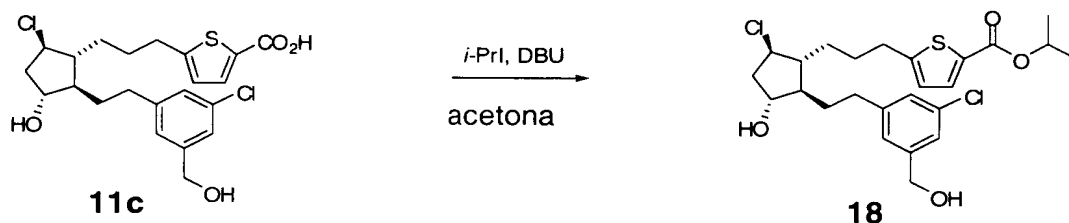
20 De acordo com a etapa 2 dos procedimentos do Exemplo 2, o alceno **15** (35 mg, 0,056 mmol) foi convertido em 6 mg (17%) do composto saturado **16**.

Etapa 3. Saponificação de **16** para dar origem a **17**

Hidróxido de lítio (0,30 ml de solução aquosa a 1,0 M, 0,30

mmol) foi adicionado a uma solução do éster **16** (6 mg, 0,010 mmol) em THF (0,3 ml) em frasco de 1 dracma. O frasco foi lacrado e a mistura da reação, aquecida a 40 °C por 18 h, em seguida, foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura foi repartida em HCl a 1,5 N (3 ml) e EtOAc (5 ml). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com água (3 mL), secada (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia flash em coluna em sílica gel (10% MeOH/CH₂Cl₂) produziu 4 mg (90%) do composto do título (**17**).

Exemplo 9 de síntese



Isopropil 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidróximetil)fenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato (**18**)

1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 5,4 µl, 0,036 mmol) e 2-iodopropano (48 µl, 0,48 mmol) foram adicionados a uma solução do ácido **11c** (11 mg, 0,024 mmol) em acetona (0,3 ml) e temperatura ambiente sob nitrogênio. Após 3 dias a temperatura ambiente, a mistura da reação foi concentrada em vácuo. O resíduo foi acidificado com HCl a 1,0 N (5 ml) e extraído com EtOAc (10 ml). A fase orgânica foi lavada com salmoura (5 ml), secada (MgSO₄), filtrada e concentrada em vácuo. A purificação do resíduo bruto por cromatografia flash em coluna em 3 g de sílica (10% MeOH/CH₂Cl₂, gradiente) produziu 10 mg (83%) do composto do título (**18**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δppm 1,21 - 1,32 (m, 6 H), 1,32 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,75 - 1,80 (m, 6 H), 2,62 (ddd, *J* = 13,91, 9,69, 6,72 Hz, 1 H), 2,71 (td, *J* = 9,35, 5,01 Hz, 1 H), 2,84 (t, *J* = 7,40 Hz, 2 H), 4,03 (q, *J* = 7,09 Hz, 1 H), 4,08 - 4,18 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 5,17 (dt, *J* = 12,47, 6,24 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 3,67 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 9,54 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 3,67 Hz, 1 H).

A cadeia α de A pode ser modificada, pode ser variada, seguindo-se ou adaptando-se procedimentos encontrados no Pedido de Patente

Provisional dos Estados Unidos Nº 60/805 285, o qual é expressamente aqui incorporado por referência neste pedido de patente, em que um análogo da lactona de Corey é utilizado como o precursor de uma reação de Wittig para instalar todos os átomos da cadeia α ; outras reações de Wittig e o preparo dos fosfonatos necessários são descritos por *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1994, 58, 138-148 e por *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1994, 59, 2533-2544. Alternativamente, o análogo intermediário da lactona de Corey pode ser reduzido até o álcool primário correspondente, o qual pode ser então manipulado por métodos conhecidos na técnica para compostos exibindo heteroátomo no 5º (por alquilação do álcool ou do tiol derivado), 4º (alongando a cadeia em um átomo (por exemplo, por homologação por intermédio do aldeído correspondente)) ou 6º (encurtando a cadeia em um átomo (por exemplo, por ozonólise de um éter enol derivado do aldeído correspondente)) átomo proveniente do terminal ácido.

A cadeia α de A pode ser modificada, pode ser variada, seguindo-se ou adaptando-se procedimentos encontrados no Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 11/764 929, depositado em 19 de junho de 2007, o qual é aqui expressamente incorporado por referência neste pedido de patente, em que um análogo da lactona de Corey é utilizado como o precursor de uma reação de Wittig para instalar todos os átomos da cadeia α ; outras reações de Wittig e o preparo dos fosfonatos necessários são descritos por *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1994, 58, 138-148 e por *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1994, 59, 2533-2544. Alternativamente, o análogo intermediário da lactona de Corey pode ser reduzido até o álcool primário correspondente, o qual pode ser então manipulado por métodos conhecidos na técnica para compostos exibindo heteroátomo no 5º (por alquilação do álcool ou do tiol derivado), 4º (alongando a cadeia em um átomo (por exemplo, por homologação por intermédio do aldeído correspondente)) ou 6º (encurtando a cadeia em um átomo (por exemplo, por ozonólise de um éter enol derivado do aldeído correspondente)) átomo proveniente do terminal ácido.

Substituintes diferentes de J^1 , J^2 e de U^1 podem ser obtidos, seguindo-se ou adaptando-se procedimentos encontrados nos seguintes do-

cumentos, todos os quais são aqui expressamente incorporados por referência neste pedido de patente:

Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 11/764 929; Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 11/738 307, depositado em 20 de abril de 2007; Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 11/690 678, , depositado em 23 de maio de 2007; Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 11/742 987 , depositado em 1º de maio de 2007 e Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº 11/747 478, depositado em 11 de maio de 2007.

Grupos arilas substituídos ou não substituídos diferentes para B podem ser obtidos por processos bem conhecidos na técnica. Por exemplo, pelo preparo de análogos para o reagente de Wittig na etapa 2. Estes análogos podem ser preparados pela reação de um aldeído, como o **2**, com o ânion de um arila ou heteroarila metil fosfonato, o último sendo derivado da reação de trifenilfosfina com o arila ou heteroarila metil haleto apropriado (por exemplo, consultar Maryanoff, B. E. e Reitz, A. B., *Chem Rev.* 1989, 89, 863-927 e referências contidas no mesmo). O arila ou heteroarila metil haleto exigido, se não houver disponível no mercado, pode ser preparado a partir de arila ou heteroarila metil álcoois (por halogenação), haletos de arila ou heteroarila (por homologação de um carbono por intermédio do arila ou heteroarila metil álcool) ou compostos de carboxilato de arila ou heteroarila (por redução e halogenação), disponíveis no mercado. Grupos arila substituídos ou não substituídos diferentes para B podem ser obtidos também pela obtenção de um análogo para o composto 3, empregando os procedimentos descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 6 531 485, expressamente aqui incorporada por referência neste pedido de patente (consultar, por exemplo, o composto 1-4, Esquema 3, colunas 23-24), e variando J¹, J² e U¹, conforme descrito acima. Alternativamente, reações conjugadas de adição, análogas às reações em US 6 531 485 de estiril haletos poderiam ser utilizadas para introduzir grupos arila ou heteroarila substituídos diferentes para B. Os estiril haletos exigidos podem ser preparados a partir do alcino correspondente (por hidrohalogenação) ou por outros processos organometálicos conhecidos na técnica.

Exemplos biológicos

Dados de ligação

K_i

Foram conduzidos experimentos de ligação por competição em meio contendo solução equilibrada de sal de Hank, Hepes 20 mM, pH 7,3, membranas (~60 µg de proteína) ou 2×10^5 células da linhagem HEK 293 que expressa estavelmente receptores EP2 humanos, [³H]PGE2 (10 nM) e várias concentrações de compostos em teste em volume total de 300 µl. As misturas da reação foram incubadas a 23°C por 60 min, e filtradas em filtros Whatman GF/B sob vácuo. Os filtros foram lavados três vezes com 5 ml de tampão gelado contendo Tris/HCl a 50 mM (pH 7,3). Foi estimada a ligação não específica na presença de PGE2 não marcado em excesso (10 µM). Os dados para ligação se adequaram ao modelo de ligação para classe única de sítios de ligação, empregando análise de regressão não linear. Valores de IC₅₀ assim obtidos foram convertidos para K_i, utilizando a equação $K_i = IC_{50}/(1+[L]/K_D)$, onde [L] representa concentração de PGE2 (10 nM) e K_D a constante de dissociação para [³H]PGE2 em receptores EP2 humanos (40 nM).

Ligação de radioligante

Células que expressam estavelmente receptores EP₁, EP₂, EP₄ e FP

Células HEK-293 que expressam estavelmente o receptor FP humano ou felino ou os receptores EP₁, EP₂ ou EP₄ foram lavadas com tampão TME, raspadas do fundo dos frascos e homogeneizadas por 30 segundos, utilizando politron Brinkman PT 10/35. O tampão TME foi adicionado até ser atingido volume final de 40 ml nos tubos da centrífuga (a composição de TME é TRIS base a 100 mM, MgCl₂ a 20 mM, EDTA a 2M; HCl a 10 N é adicionado para atingir pH de 7,4).

O homogenato das células foi centrifugado a 19000 r.p.m. por 20 min a 4°C, utilizando rotor Beckman Ti-60. O material comprimido resultante foi ressuspenso em tampão TME para fornecer concentração final de 1 mg/ml, conforme determinado pelo ensaio de Biorad. Os ensaios de ligação por competição de radioligantes *versus* [³H]-17 -fenil PGF_{2α} (5 nM) foram

realizados em volume de 100 μ l por 60 min. As reações de ligação foram iniciadas por adição de fração de membrana plasmática. A reação foi finalizada pela adição de 4 ml de tampão TRIS-HCl gelado e filtração rápida através de filtros de fibra de vidro GF/B, empregando ceifeira de células. Os filtros foram lavados 3 vezes com tampão gelado e secados em estufa por uma hora.

[^{3} H]-PGE₂ (atividade específica 180 Ci mmol) foi utilizado como o radioligante para receptores EP. [^{3} H] 17-fenil PGF_{2 α} foi empregado para estudos sobre ligação a receptor FP. Estudos sobre ligação empregando receptores EP₁, EP₂, EP₄ and FP foram realizados em duplicata em, pelo menos, três experimentos separados. Foi utilizado volume de 200 μ l para os ensaios. As incubações foram por 60 min a 25°C e finalizadas pela adição de 4 ml de TRIS-HCl a 50 mM gelado, seguido por filtração rápida através de filtros Whatman GF/B e três lavagens adicionais de 4 ml em ceifeira de células (Brandel). Os estudos de competição foram realizados com concentração final de 5 nM de [^{3} H]-PGE₂ ou de 5 nM de [^{3} H] 17-fenil PGF_{2 α} , e ligação não específica determinada com 10⁻⁵M de PGE₂ ou 17-fenil PGF_{2 α} não marcado, de acordo com o subtipo de receptor estudado.

Métodos para estudos FLIPR®

20 (a) Cultura de células

Células HEK-293(EBNA), que expressam estavelmente um tipo ou subtipo de receptores recombinantes de prostaglandina humana (receptores expressados de prostaglandina: hDP/Gqs5; hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5; hFP; hIP; hTP), foram cultivadas em placas de cultura de 100 mm em meio DMEM rico em glicose, contendo 10% de soro fetal bovino, 2 mM de l-glutamina, 250 μ g/ml de geneticina (G418) e 200 μ g/ml de higromicina B, como marcadores de seleção, e 100 unidades/ml de penicilina G, 100 μ g/ml de estreptomicina e 0,25 μ g/ml de anfotericina B.

(b) Estudos de sinalização por cálcio no FLIPR®

30 As células foram semeadas em densidade de 5 x 10⁴ células por cavidade em placas Biocoat® revestidas por Poli-D-Lisina e contendo 96 cavidades de fundo transparente e parede preta (Becton-Dickinson), sendo

permitida a ligação durante a noite em incubadora a 37 °C. As células foram lavadas, em seguida, duas vezes com tampão HBSS-HEPES (Solução equilibrada de sal de Hanks sem bicarbonato e fenol vermelho, 20 mM de HEPES, pH 7,4), utilizando lavador de placas Denley Cellwash (Labsystems).

5 Após 45 minutos de carga de corante no escuro, utilizando o corante sensível a cálcio Fluo-4 AM em concentração final de 2 μ M, as placas foram lavadas quatro vezes com tampão HBSS-HEPES para remover o excesso de corante, sendo deixados 100 μ l em cada cavidade. As placas foram reequilibradas até 37 °C por alguns minutos.

10 As células foram excitadas com laser de argônio a 488 nm, e a emissão foi medida através de filtro de emissão com largura de banda de 510-570 nm (FLIPR®, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). A solução contendo o fármaco foi adicionada em volume de 50 μ l em cada cavidade para fornecer à concentração final desejada. O aumento do pico em intensidade
 15 de fluorescência foi registrado para cada cavidade. Em cada placa, quatro cavidades serviram como controle negativo (Tampão HBSS-HEPES) e como positivo (agonistas padrão: BW245C (hDP); PGE₂ (hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5); PGF_{2 α} (hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependendo do receptor). A alteração do pico de fluorescência, em cada
 20 cavidade contendo fármaco, foi expressa em seguida em relação aos controles.

Os compostos foram testados em formato de alto rendimento (*high-throughput* (HTS)) ou de concentração-resposta (CoRe). No formato de HTS, quarenta e quatro compostos por placa foram examinados em duplicata em concentração de 10⁻⁵ M. A fim de gerar curvas de concentração-resposta, foram testados quatro compostos por placa em duplicata em concentração variando entre 10⁻⁵ e 10⁻¹¹ M. Foi calculada a média dos valores em duplicata. Em qualquer um dos formatos, HTS ou CoRe, cada composto foi testado pelo menos em 3 placas separadas, empregando células de pas-
 25 sagens diferentes para fornecer um $n \geq 3$.

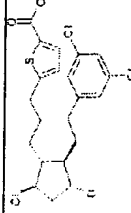
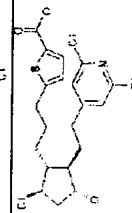
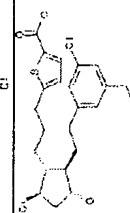
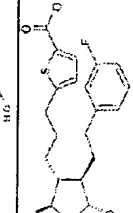
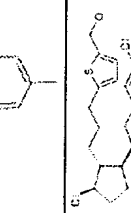
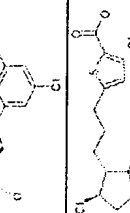
Ensaio de cAMP

Uma placa contendo fármaco de 384 cavidades foi preparada

para conter 6 compostos em teste, PGE2 e cAMP em 16 diluições seriadas em triplicata, empregando uma estação Biomek. Células HEK-EBNA que expressam um subtipo de receptor PG considerado alvo (EP2 ou EP4) foram suspensas em tampão de estimulação (HBSS, 0,1% de BSA, 0,5 mM de IBMX e 5 mM de HEPES, pH 7,4) em densidade de 10^4 células/5 μ l. A reação foi iniciada por mistura de 5 μ l de diluições do fármaco com 5 μ l de células HEK-EBNA em uma cavidade, conduzida por 30 min em temperatura ambiente e seguida pela adição de 5 μ l de partículas de aceitação de 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 permanecerem por 30 min no escuro a temperatura ambiente, as misturas foram incubadas com 15 μ l de partículas doadoras de cAMP biotinilado/estreptavidina em tampão de Lise/Detecção (0,1% de BSA, 0,3% de Tween-20 e 5 mM de HEPES, pH 7,4) por 45 min na temperatura ambiente. As alterações em fluorescência foram lidas empregando o leitor de microplacas Fusion-alpha HT.

Os resultados dos estudos de ligação e atividade, apresentados na Tabela 1 abaixo, demonstram que os compostos descritos nesta exposição são agonistas seletivos de EP₂ prostaglandina e são, por conseguinte, úteis para o tratamento de glaucoma, de hipertensão ocular e de outras doenças ou condições.

Tabela 1

Estrutura	EP2 data			EP4 data		outros receptores (EC50 em nM)					
	Flipr EC50	cAMP EC50	Ki	Flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
	3272	0,8	22	10220	394	NA	NA	NA	4620	NA	NA
	18	0,09	0,2	>10000	616	NA	NA	NA	>10000	NA	NA
	13	0,05	1	>10000	582	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	86	0,08	1	>10000	437	NA	NA	NA	NA	NA	2942
	10	0,1	2	>10000	2572	NA	NA	8542	64	NA	12670
	287	0,4	3	>10000	966	NA	NA	NA	NA	NA	15292
	10193	284	502	NT	>10000	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	501	4	22	NT	>10000	>10000	NA	>10000	NA	NA	>10000

Exemplos *in vivo*

A Patente dos Estados Unidos Nº 7 091 231 descreve os métodos utilizados para estes testes *in vivo*.

Exemplo 1 *in vivo*

5 O ácido 7-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-3-hidróxi-ciclopentil)-heptanóico (**6**) foi testado em cachorros normotensos em concentração de 0,01%, uma dose por dia durante 5 dias. A diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 3,6 mmHg (18%) em 102 h; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 10 0,8 em 74 h.

Exemplo 2 *in vivo*

A composição do Exemplo 1 *in vivo* pode ser utilizada para reduzir IOP em uma pessoa por administração da composição uma vez ao dia para a pessoa.

15 Exemplo 3 *in vivo*

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-ácido carboxílico (**11a**) foi testado em cachorros normotensos em concentrações múltiplas, em uma dose diária por 5 dias. Em 0,01%, a diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 8,8 mmHg (47%) em 28 h; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 2,5 em 26 h. Em 0,001%, a diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 6,2 mmHg (34%) em 54 h; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 1,8 em 50 h. Em 0,0005%, a diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 5,6 mmHg (36%) em 54 h; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 1,75 em 50 h. Em 0,0001%, a diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 3,6 mmHg (24%) em 76 h; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 0,8 em 74 h.

30 Exemplo 4 *in vivo*

5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-ácido carboxílico (**11a**) foi testado em macacos

hipertensos induzidos por laser, utilizando uma única dose diária. Em 0,01%, a diminuição máxima de IOP, desde a basal, foi de 20,6 mmHg (55%) em 24 h.

Exemplo 5 *in vivo*

- 5 As composições do Exemplo 3 *in vivo* podem ser utilizadas para reduzir IOP em uma pessoa por administração da composição uma vez ao dia para a pessoa.

Exemplo 6 *in vivo*

- 10 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(2-(2,6-dicloropiridin-4-il)etil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)-tiofeno-2-ácido carboxílico (**11b**) foi testado em ca-
chorros normotensos em concentração de 0,001%, uma dose uma vez ao dia por 4 dias. A diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 7,1 mmHg (36%) em 78 h; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 1,9 e, 74 h. Este composto foi testado também
15 em macacos hipertensos induzidos por laser, utilizando uma única dose diária. Em 0,001%, a diminuição máxima de IOP, desde a basal, foi de 12,6 mmHg (31%) em 24 h.

Exemplo 7 *in vivo*

- 20 As composições do Exemplo 6 *in vivo* podem ser utilizadas para reduzir IOP em uma pessoa por administração da composição uma vez ao dia para a pessoa.

Exemplo 8 *in vivo*

- 25 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidróximetil)fenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)-tiofeno-2-ácido carboxílico (**11c**) foi testado em ca-
chorros normotensos em concentração de 0,001%, uma dose uma vez ao dia por 5 dias. A diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 2,2 mmHg (12%) em 30 h; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 0,8 em 50 h.

Exemplo 9 *in vivo*

- 30 As composições do Exemplo 8 *in vivo* podem ser utilizadas para reduzir IOP em uma pessoa por administração da composição uma vez ao dia para a pessoa.

Exemplo 10 *in vivo*

Isopropil 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidróximetil)fenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato (**18**) foi testado em cachorros normotensos em concentração de 0,001%, uma dose uma vez ao dia por 5 dias. A diminuição máxima de pressão intra-ocular (IOP), desde a basal, foi de 2,8 mmHg (17%) em 4 h; ; o escore máximo de hiperemia em superfície ocular (OSH) foi de 0,9 em 26 h.

Exemplo 11 *in vivo*

Isopropil 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidróximetil)fenetil)-3-hidróxi-ciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato (**18**) foi testado também em macacos hipertensos induzidos por laser, empregando uma única dose diária. Em 0,001%, a diminuição máxima de IOP, desde a basal, foi de 9,2 mmHg (24%) e, 24 h.

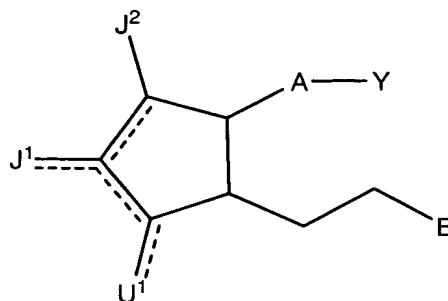
Exemplo 12 *in vivo*

A composição do Exemplo 11 *in vivo* pode ser utilizada para reduzir IOP em uma pessoa por administração da composição uma vez ao dia para a pessoa.

A descrição precedente detalha métodos e composições específicas que podem ser empregados para a prática da presente invenção, e representa o melhor modo contemplado. No entanto, é evidente que, para qualquer técnico no assunto, outros compostos com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados em maneira análoga, além de que os compostos expostos podem ser obtidos também a partir de compostos iniciais diferentes por meio de reações químicas diferentes. Da mesma forma, composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e utilizadas com substancialmente os mesmos resultados. Dessa forma, independente de quão detalhado o precedente possa constar em texto, este não deve ser interpretado como limitação ao escopo global da presente exposição; mais exatamente, o âmbito da presente invenção deverá ser regido somente pela interpretação legítima das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula geral:



5 ou um sal do farmaceuticamente aceitável mesmo, ou um produto do mesmo, em que uma linha tracejada representa a presença ou ausência de uma ligação;

Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou amida ou éster do mesmo, contendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou éster do mesmo, compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, em que 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, em que Ar é interarileno ou heterointeroarileno, 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;

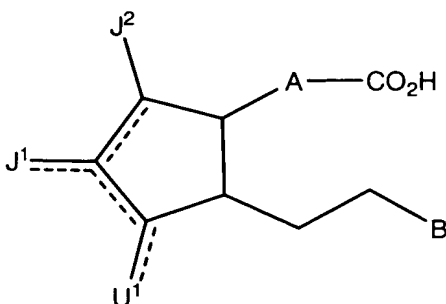
15 U^1 é independentemente hidrogênio, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN ou O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

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

20 J^2 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, ou CF_3 ; e

B é arila ou heteroarila.

25 2. Composto, caracterizado pelo fato de que é um ácido carboxílico ou bioisoéster deste, o referido ácido carboxílico apresentando estrutura:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, ou uma pró-droga do mesmo;

em que uma linha tracejada representa a presença ou 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 um CH_2 pode ser substituído por S ou O;

- 10

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

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

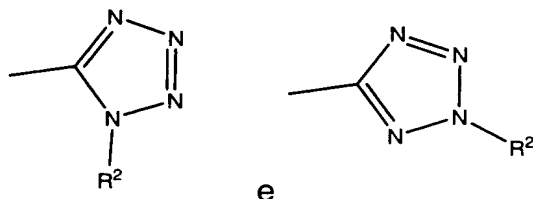
J^2 é hidrogênio, F, Cl, Br, I, CN, O-alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, alquila com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, ou CF_3 ; e

15

B é arila ou heteroarila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é selecionado entre 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 substituído ou bifenila não substituída.

25

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

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

5 6. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que B é fenila contendo de 1 a 5 substituintes, selecionados independentemente entre F, Cl, C₁₋₃ alquila e C₁₋₃ hidroxialquila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que J¹ é hidrogênio.

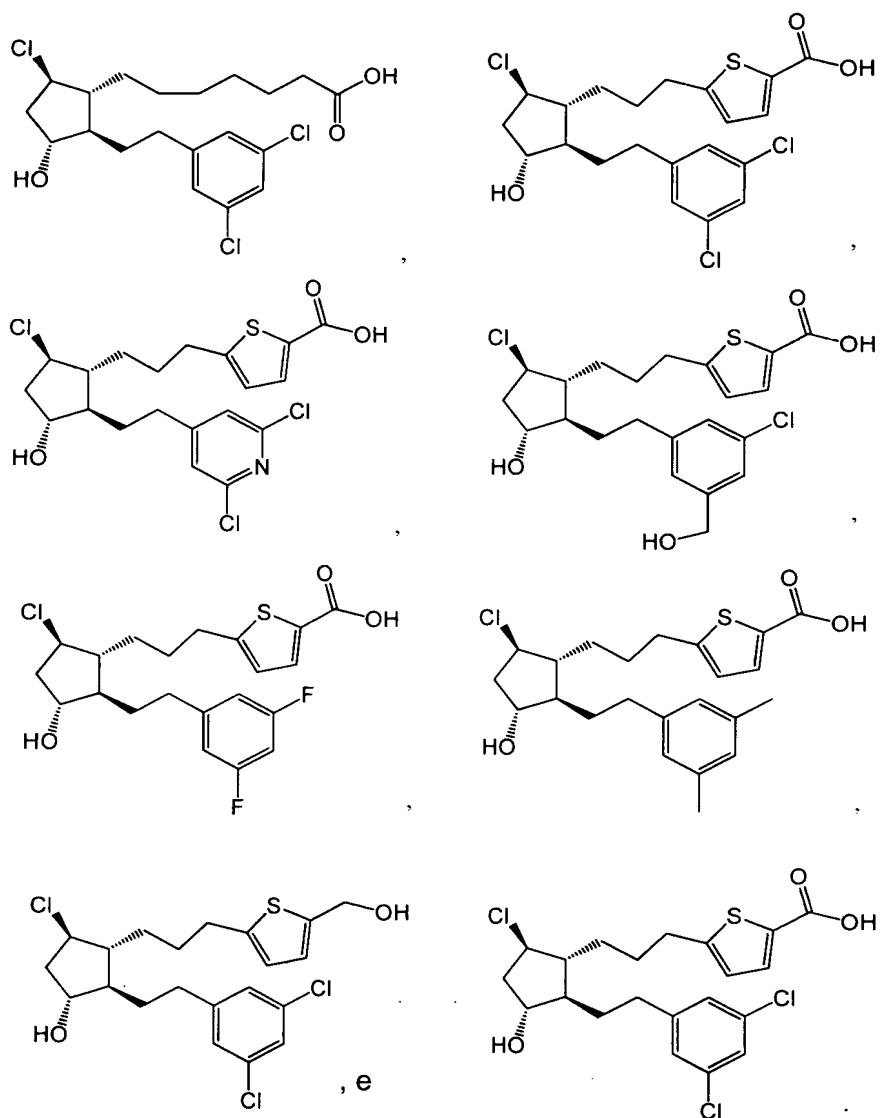
10 8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que U¹ é OH.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que J² é Cl.

-15 10. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que U¹ é OH, F ou Cl.

11. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que J² é F, Cl ou OH.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula estrutural selecionada entre:



13. Método de redução de pressão intra-ocular, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 a um mamífero em necessidade do mesmo.

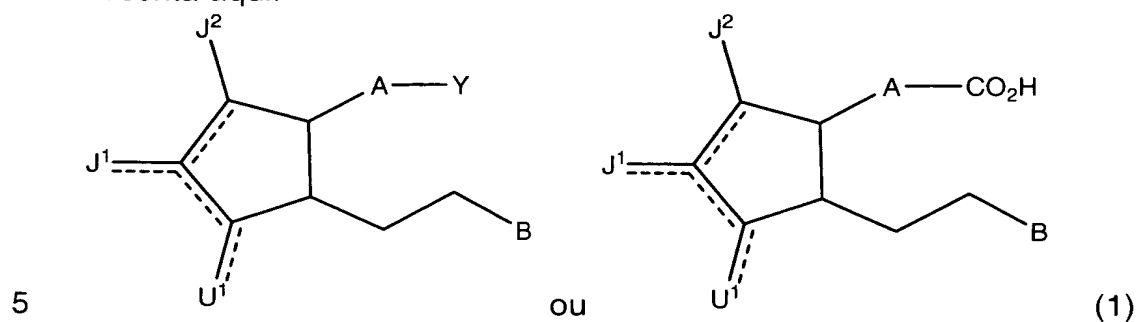
14. Método de tratamento de glaucoma, caracterizado pelo fato de compreender a administração de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, a um mamífero em necessidade do mesmo.

15. 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 a redução de pressão intra-ocular.

RESUMO

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

A presente invenção refere-se a um composto com a fórmula (1) descrita aqui.



Métodos terapêuticos, composições e medicamentos, relacionados ao mesmo, são descritos também.