



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

(21) **PI0711309-9 A2**

(22) Data de Depósito: 30/04/2007  
(43) Data da Publicação: 06/12/2011  
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*  
C07C 405/00  
A61K 31/215

(54) **Título:** DERIVADOS DE CICLOPENTANO TERAPÊUTICOS

(30) **Prioridade Unionista:** 04/05/2006 US 60/746,391

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

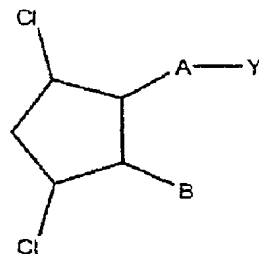
(72) **Inventor(es):** Jeremiah H. Nguyen, Yariv Donde

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007067762 de 30/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/130902de 15/11/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE CICLOPENTANO TERAPÊUTICOS. A presente invenção refere-se a compostos que tem Fórmula (I) e métodos terapêuticos, composições e medicamentos relacionados a eles.



(I)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE CICLOPENTANO TERAPÊUTICOS**".

ANTECEDENTES

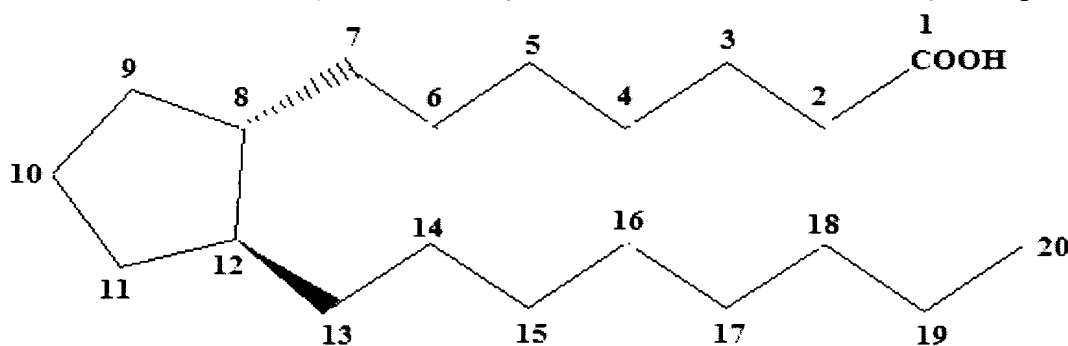
5 A presente invenção refere-se a agentes hipotensivos oculares que são úteis no tratamento de várias condições hipertensivas oculares, tal como episódios hipertensivos oculares pós-cirúrgicos e pós-trabeculectomia a laser, glaucoma e como adjuntos pré-cirúrgicos. O glaucoma é uma doença do olho caracterizada por pressão intra-ocular alta. Com base nesta etiologia, glaucoma foi classificado como primário ou secundário. Por exemplo,  
10 glaucoma primário em adultos (glaucoma congênito) pode ser ou do ângulo aberto ou de fechamento do ângulo agudo ou crônico. Glaucoma secundário resulta de doenças oculares preexistentes tal como uveíte, tumor intra-ocular ou uma catarata aumentada.

As causas de base de glaucoma primário não são ainda conhecidas. A tensão intra-ocular alta é devido à obstrução de fluxo de saída do humor aquoso. Em glaucoma do ângulo aberto crônico, a câmara interior e suas estruturas anatômicas parecem normais, mas drenagem do humor aquoso é impedida. Em glaucoma do fechamento do ângulo agudo ou crônico, a câmara anterior é inchada, o ângulo de filtração é estreitado e a íris  
20 pode obstruir a malha trabecular na entrada do canal de Schlemm. Dilatação da pupila pode empurrar a raiz da íris para frente contra o ângulo, e pode produzir bloqueio pupilar e então precipitar um ataque agudo. Olhos com ângulos da câmara anterior estreitos estão predispostos a ataques de glaucoma de fechamento do ângulo agudo de vários graus de severidade.

25 Glaucoma secundário é causado por qualquer interferência com o fluxo de humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior e subsequentemente para o canal de Schlemm. Doença inflamatória do segmento anterior pode prevenir escape aquoso ao causar sinéquia posterior completa em íris arqueada, e pode tampar o canal de drenagem com exudatos. Outras  
30 causas comuns são tumores intra-oculares, cataratas aumentadas, oclusão da veia retinal central, trauma ao olho, procedimentos operatórios e hemorragia intra-ocular.

Considerando todos os tipos juntos, glaucoma acontece em cerca de 2% de todas as pessoas acima dos 40 anos e pode ser assintomático por anos antes de progredir para perda de visão rápida. Em casos onde cirurgia não é indicada, antagonistas de  $\beta$ -adrenorreceptores tópicos têm sido tradicionalmente fármacos de escolha para tratamento de glaucoma.

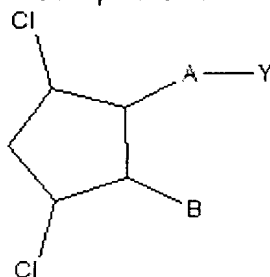
Certos eicosanóides e seus derivados estão atualmente comercialmente disponíveis para uso em tratamento de glaucoma. Eicosanóides e derivados incluem vários compostos biologicamente importantes tal como prostaglandinas e seus derivados. Prostaglandinas podem ser descritas como derivados de ácido prostanóico que têm a fórmula estrutural que segue:



Vários tipos de prostaglandinas são conhecidos, dependendo da estrutura e dos substituintes carregados no anel alicíclico do esqueleto de ácido prostanóico. Classificação adicional é baseada no número de ligações insaturadas na cadeia lateral indicado por subscritos numéricos após o tipo genérico da prostaglandina [por exemplo, prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ), prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ )] e na configuração dos substituintes no anel alicíclico indicada por  $\alpha$  ou  $\beta$  [por exemplo, prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\beta}$ )].

#### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

É aqui descrito um composto tendo uma estrutura



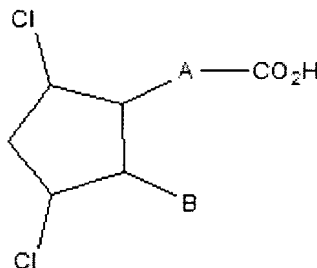
ou um sal farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

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

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

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

10 É também aqui descrito um ácido carboxílico ou um bioisóstere dele, o dito ácido carboxílico tendo uma estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

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

20 "Bioisósteres são substituintes ou grupos que têm similaridades químicas ou físicas, e que produzem propriedades biológicas de um modo geral similares". Silverman, Richard, B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2ª Edição, Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004, p. 29.

25 Embora não pretendendo ser limitante, grupos funcionais de ácido orgânico são bioisósteres de ácidos carboxílicos. Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ácido ou uma molécula orgânica. Embora não pretendendo ser limitante, grupos funcionais de ácido orgânico podem compreender um óxido de carbono, enxofre ou fósforo. Então, embora

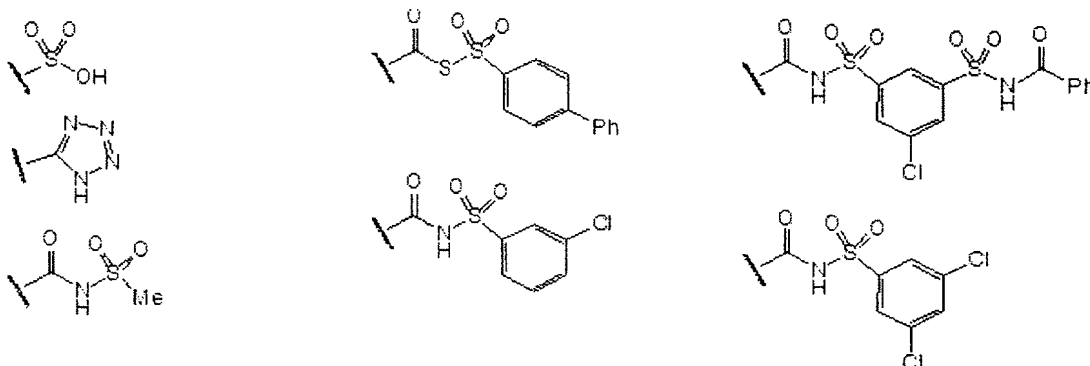
não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em certos compostos Y é um grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfônico ou ácido fosfônico.

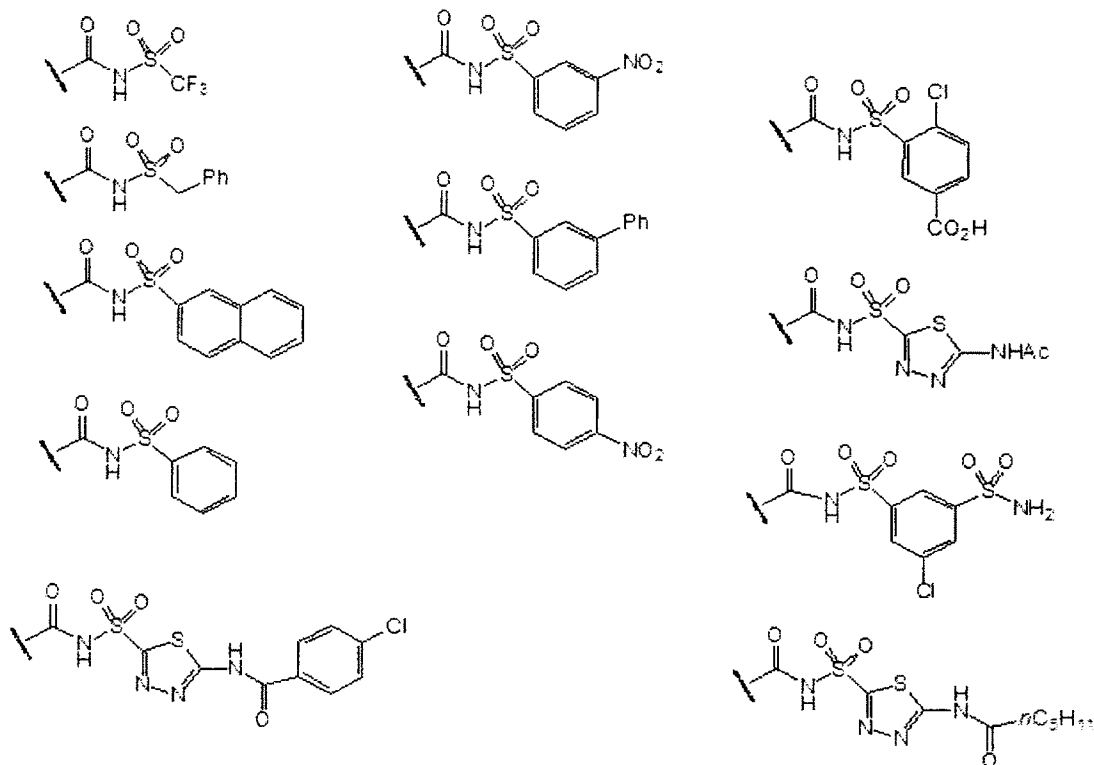
Adicionalmente, uma amida ou éster de um dos ácidos orgânicos mostrados acima compreendendo até 14 átomos de carbono é também compreendido. Em um éster, uma porção hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, etc.

Em uma amida, um grupo amina substitui um OH do ácido. Exemplos de amidas incluem CON(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, CON(OR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup>, CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> e CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) onde R<sup>2</sup> é independentemente H, C<sub>1-6</sub> alquila, fenila ou bifenila. Porções tal como CONHSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> são também amidas do ácido carboxílico sem importar o fato de que elas podem também consideradas ser amidas do ácido sulfônico R<sup>2</sup>-SO<sup>3</sup>H. As amidas que seguem são também especificamente compreendidas, CONSO<sub>2</sub>-bifenila, CONSO<sub>2</sub>-fenila, CONSO<sub>2</sub>-heteroarila e CONSO<sub>2</sub>-naftila. A bifenila, fenila, heteroarila ou naftila pode ser substituída ou não-substituída.

Han e outros (*Biorganic & Medicinal Chemistry Letters* 15 (2005) 3487-3490) recentemente mostraram que os grupos mostrados abaixo são bioisósteres adequados para um ácido carboxílico. A atividade de compostos com esses grupos em inibição de HCV NS3 protease foi comparável a ou superior a compostos similares onde o grupo é substituído por CO<sub>2</sub>H. Então, Y poderia ser qualquer grupo mostrado abaixo.

#### Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Han e outros





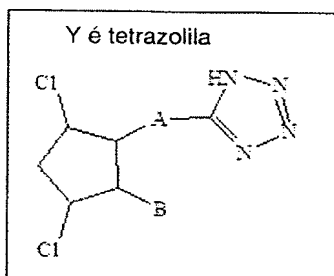
Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, Y pode ser também hidroximetila ou um éter dela compreendendo até 14 átomos de carbono. Um éter é um grupo funcional onde um hidrogênio de uma hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, etc. Esses grupos são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

"Até 14 átomos de carbono" significa que toda a porção Y, incluindo o carbono carbonila de um éster ou amida de ácido carboxílico, e ambos átomos de carbono na -CH<sub>2</sub>O-C de um éter têm 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14 átomos de carbono.

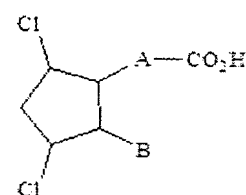
Finalmente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila.

Embora não pretendendo ser limitante, exemplos de compostos tendo o Y identificado são mostrados abaixo. Nesses exemplos, R é H ou hidrocarbila, submetido às restrições definidas aqui. Cada estrutura abaixo representa uma modalidade específica que é individualmente compreendida, bem como sais e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis de compostos

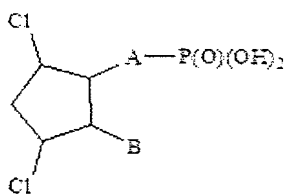
que são representados pelas estruturas. No entanto, outros exemplos são possíveis, os quais podem não se encaixar no escopo das estruturas mostradas abaixo.



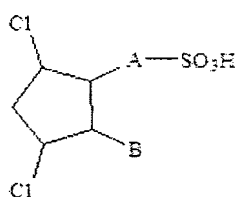
### Ácidos orgânicos



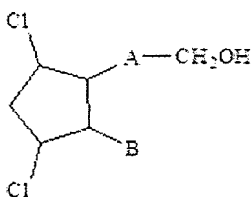
Ácido carboxílico



Ácido fosfônico

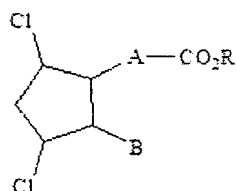


Ácido fosfônico

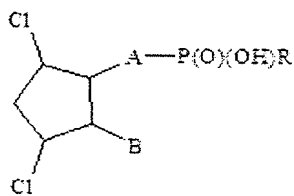


Y é hidroximetila

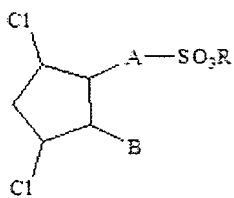
### Ésteres



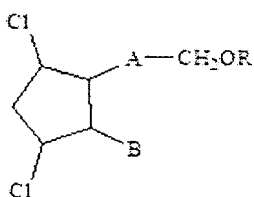
Éster do ácido carboxílico



Éster do ácido fosfônico

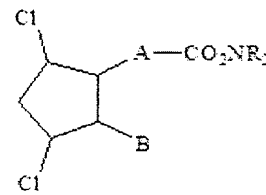


Éster do ácido sulfônico

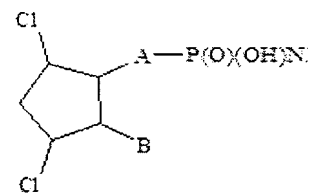


Éter

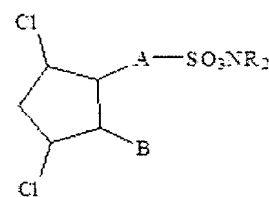
### Amidas



Amida do ácido carboxílico



Amida do ácido fosfônico



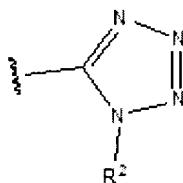
Amida do ácido sulfônico

Um grupo funcional tetrazolila é outro bioisóstere de um ácido carboxílico. Um grupo funcional tetrazolila não-substituído tem duas formas

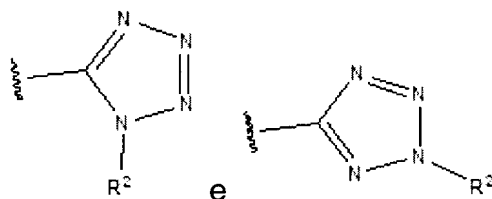
tautoméricas, que podem rapidamente interconverter em meio aquoso ou biológico, e são então equivalentes uma à outra. Esses tautômeros são mostrados abaixo



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



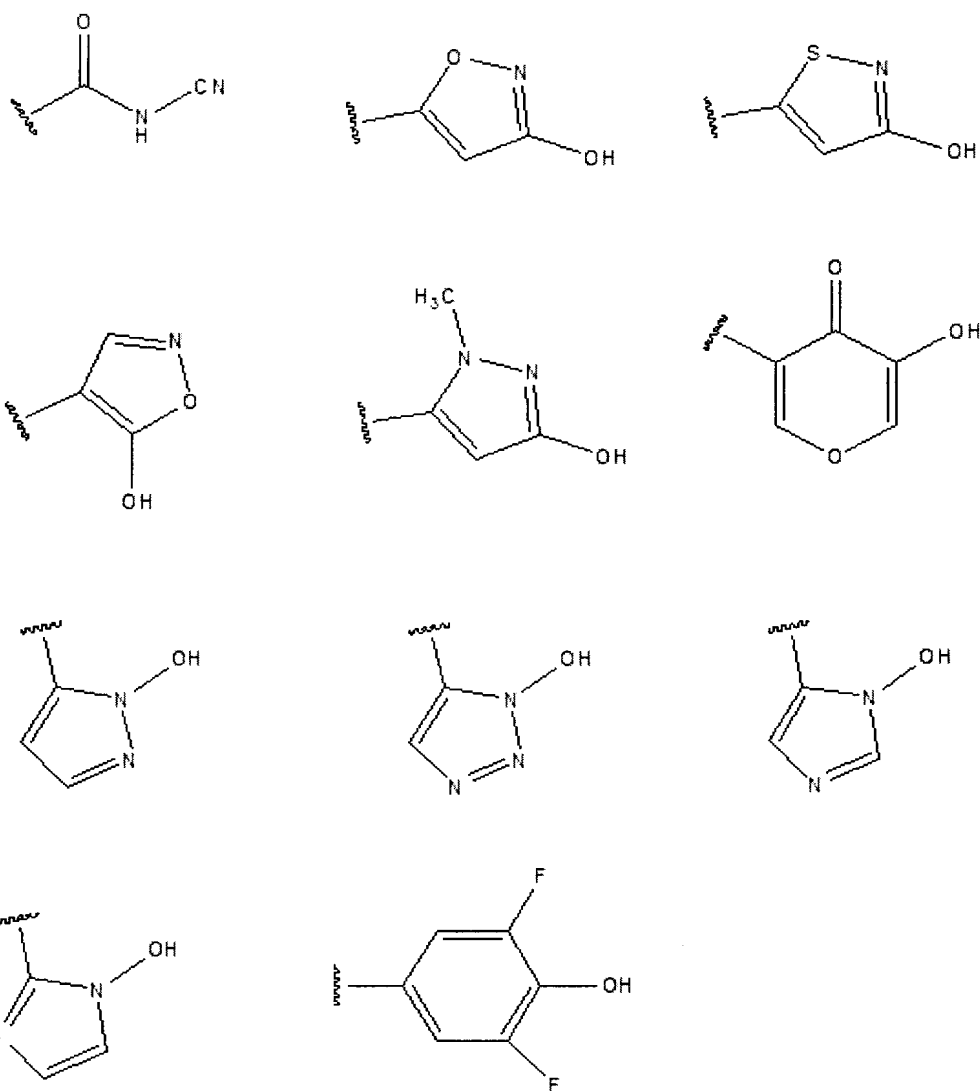
- Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em uma modalidade, Y é  $CO_2R^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $CON(OR^2)R^2$ ,  $CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $CONH(CH_2CH_2OH)$ ,  $CH_2OH$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $CONHSO_2R^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_2NHR^2$



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

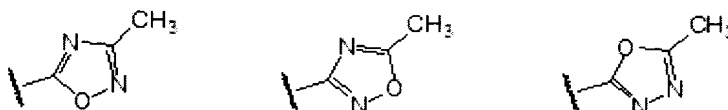
- De acordo com Silverman (p. 30), as porções mostradas abaixo são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Silverman



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

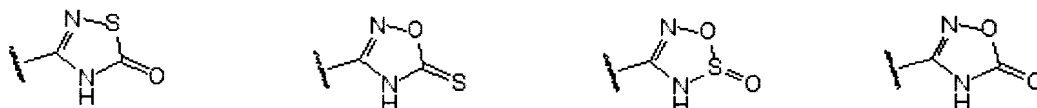
Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Orlek e outros



Kohara e outros (*J. Med. Chem.* **1996**, 39, 5228-5235) descreve-

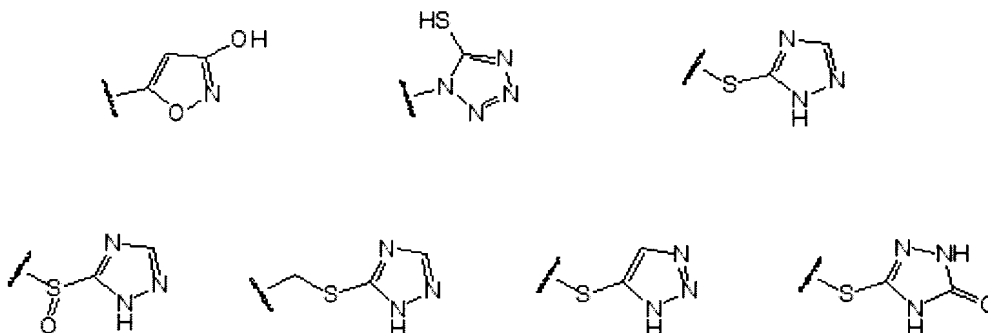
ram heterociclos ácidos como bioisósteres adequados para um tetrazol. Essas substituições de ácido carboxílico foram mostradas ser antagonistas de receptor de angiotensina II potentes tendo estabilidade metabólica aperfeiçoada.

5 Bioisósteres de tetrazol de acordo com Kohara e outros



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

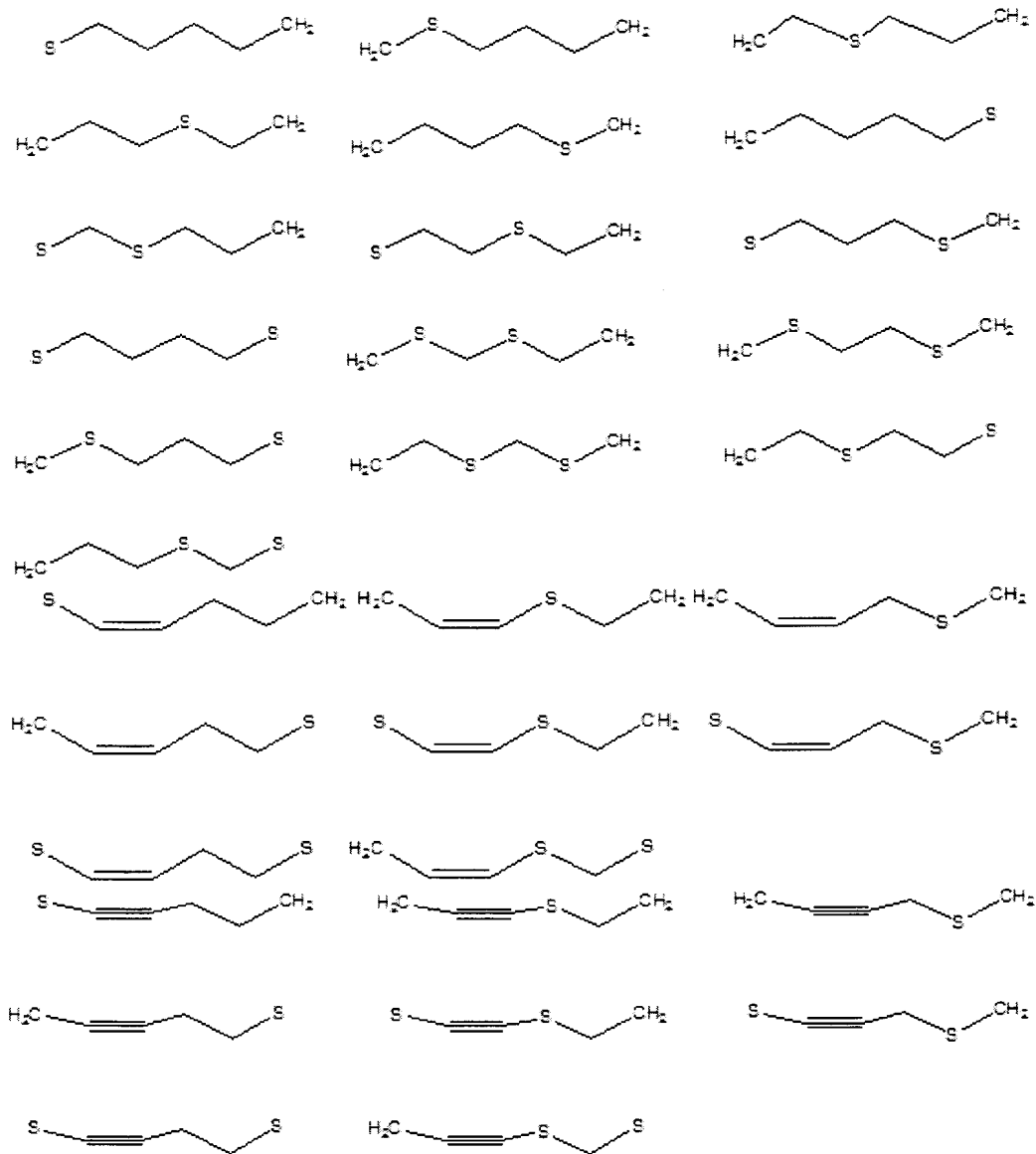
10 Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Drysdale e outros



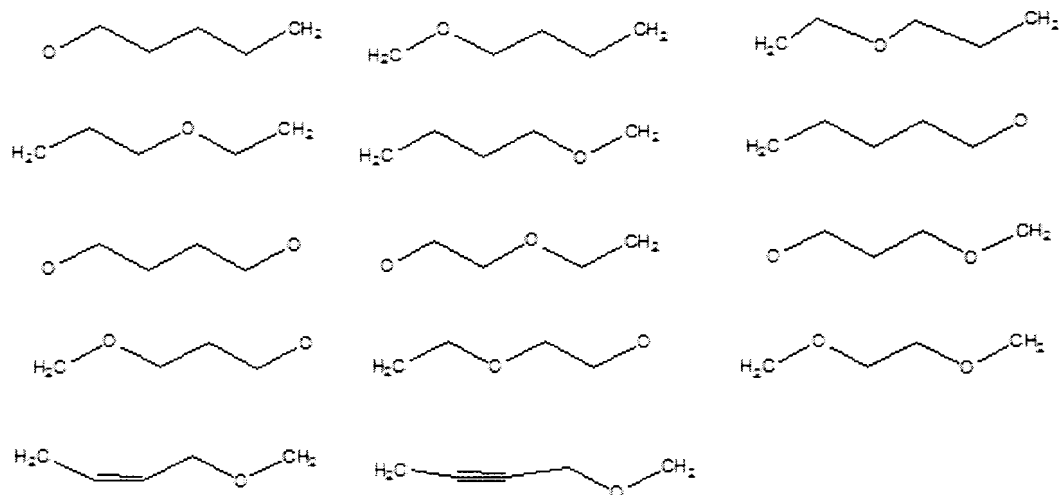
Em relação à identidade de A descrita nas estruturas químicas apresentadas aqui, A é  $-(\text{CH}_2)_6-$ ,  $\text{cis-CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  ou  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4 e onde um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O.

Embora não pretendendo ser limitante, A pode ser  $-(\text{CH}_2)_6-$ ,  $\text{cis-CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  ou  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ .

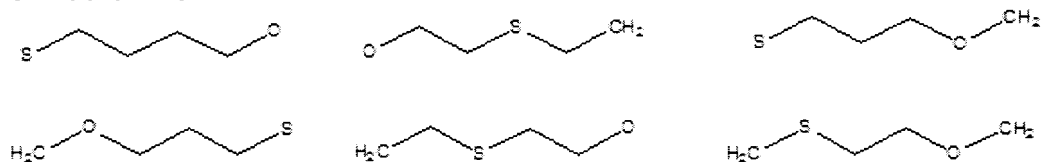
Alternativamente, A pode ser um grupo que é relacionado a uma dessas três porções em que qualquer carbono é substituído com S ou O. Por exemplo, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, A pode ser uma porção onde S substitui um ou dois átomos de carbono tal como um dos que seguem ou similar.



Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, A pode ser uma porção onde O substitui um ou dois átomos de carbono tal como um dos que seguem ou similar.



Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, A pode ter um O substituindo um átomo de carbono e um S substituindo outro átomo de carbono, tal como um dos que seguem ou similar.



5 Alternativamente, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em certas modalidades, A é  $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4 e onde um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído com S ou O. Em outras palavras, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, em outra modalidade A compreende 1, 2, 3 ou 4 porções  $\text{CH}_2$  e Ar, por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{-Ar-}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ar-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Ar-CH}_2\text{-}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_2\text{-}$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_2\text{-}$  e similares.

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

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

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

Em outra modalidade, a soma de m e o é 3 onde um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

Em outra modalidade, a soma de m e o é 2 onde um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

5 Em outra modalidade, a soma de m e o é 4 onde um CH<sub>2</sub> pode ser substituído com S ou O.

Interarileno ou heteroarileno refere-se a um anel arila ou sistema de anel ou anel heteroarila ou sistema de anel que conecta duas outras partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel em duas posições de anel distintas. Interarileno ou heterointerarileno pode ser substituído ou não-substituído. Interarileno ou heterointerarileno não-substituído não tem quaisquer outros substituintes que não as duas partes das moléculas que ele conecta. Interarileno ou heterointerarileno substituído tem substituintes em adição às duas partes da molécula que ele conecta.

15 Em uma modalidade, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e interiazolileno substituído ou não-substituído. Em outra modalidade Ar é interfenileno (Ph). Em outra modalidade A é -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Ph-. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, substituintes podem ter 4 ou menos átomos pesados, onde os átomos pesados são C, N, O, S, P, F, Cl, Br e/ou I em qualquer combinação estável. Qualquer número de átomos de hidrogênio requerido para um substituinte particular será também incluído. Um substituinte deve ser estável o suficiente para o composto ser útil conforme descrito aqui. Em adição aos átomos listados acima, um substituinte pode também ter um cátion de metal ou qualquer outro cátion estável tendo um átomo não listado acima se o substituinte for ácido e a forma de sal for estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal de -O<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> ou CO<sub>2</sub>H pode formar um sal de CO<sub>2</sub><sup>-</sup>K<sup>+</sup>. Nenhum cátion do sal é contado nos "4 ou menos átomos pesados". Então, o substituinte pode ser

30 hidrocarbila tendo até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até C<sub>4</sub> alqueni-la, alquinila e similares.;

hidrocarbiloxi até C<sub>3</sub>;

ácido orgânico tal como  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  e similares e seus sais;

$\text{CF}_3$ ;

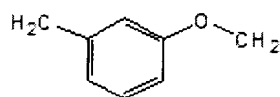
halo, tal como F, Cl ou Br;

hidroxila;

- 5 grupos funcionais  $\text{NH}_2$  e alquilamida até  $\text{C}_3$ ;  
 outros substituintes contendo N ou S tal como  $\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$  e similares;  
 e similares.

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

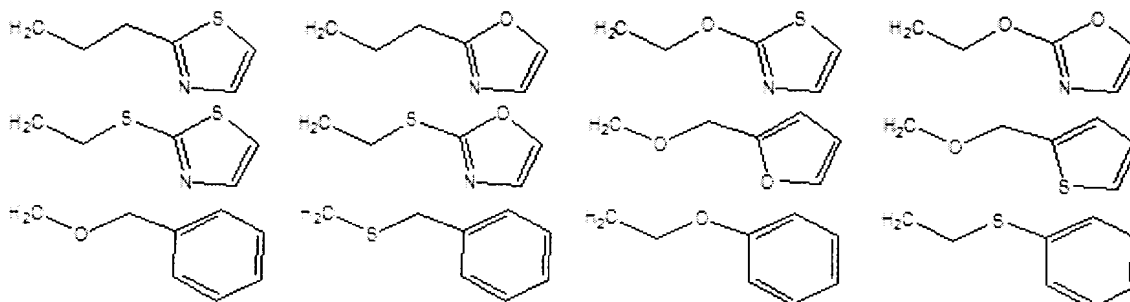
Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ar-OCH}_2-$ . Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{-Ar-OCH}_2-$  e Ar é interfenileno. Em outra modalidade, Ar é ligado nas posições 1 e 3, de outro modo conhecido como *m*-interfenileno, tal como quando A tem a estrutura mostrada abaixo.



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

- Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  ou  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ .

Em outras modalidades, A tem uma das estruturas que seguem, onde Y está ligado ao anel aromático ou heteroaromático



- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$ .
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ .
- Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$ .
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$ .
- 5 Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$ .
- Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_6$ .
- Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$ .
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3$ .
- Em outra modalidade A é  $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$ .
- 10 Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ .
- Em outra modalidade A é *cis*  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ .
- Em outra modalidade A é  $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$ .
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2$ , onde Ph é interfenileno.
- 15 no.
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2$ , onde mPh é *m*-interfenileno.
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4$ .
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ , onde Ar é 2,5-
- 20 intertienileno.
- Em outra modalidade A é  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ , onde Ar é 2,5-interfurileno.
- Em outra modalidade A é (3-metilfenóxi)metila.
- Em outra modalidade A é (4-but-2-inilóxi)metila.
- 25 Em outra modalidade A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.
- Em outra modalidade A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.
- Em outra modalidade A é 3-metoximetil)fenila.
- Em outra modalidade A é 3-(3-propilfenila).
- Em outra modalidade A é 3-metilfenetila
- 30 Em outra modalidade A é 4-(2-etil)fenila.
- Em outra modalidade A é 4-fenetila.
- Em outra modalidade A é 4-metoxibutila.

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

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

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

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

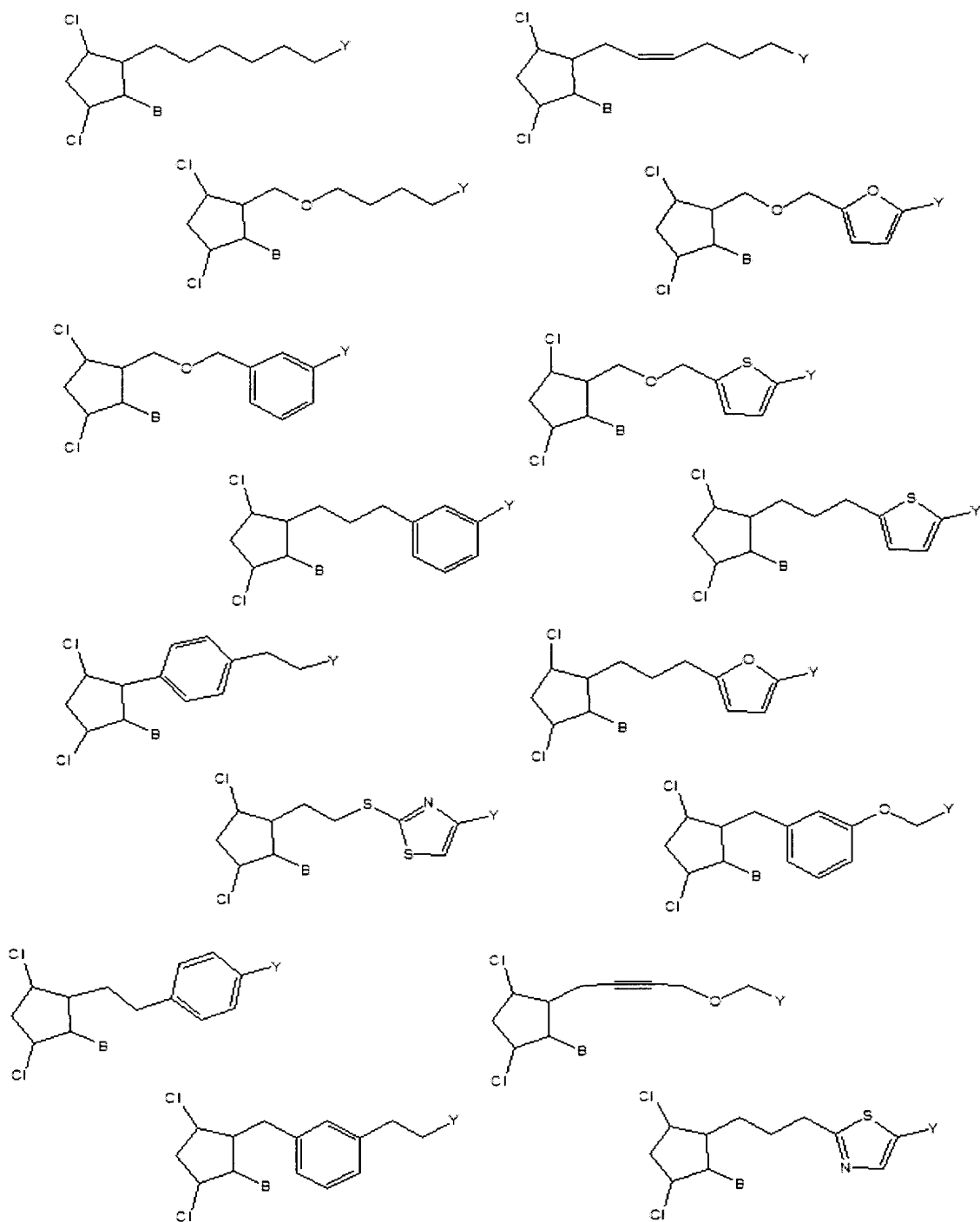
5

Em outra modalidade A é 6-hexila.

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

Compostos de acordo com cada uma das estruturas mostradas abaixo, e seus sais farmacologicamente aceitáveis, e seus pró-fármacos, são compreendidos como modalidades individuais. Em outras palavras, cada

10 estrutura representa uma modalidade diferente.



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

Heteroarila é arila tendo um ou mais átomos de N, O ou S no anel, isto é, um ou mais carbonos no anel são substituídos por N, O e/ou S.

- 5 Embora não pretendendo ser limitante, exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizolila, indolila e simila-

res.

- Um substituinte de arila ou heteroarila pode ter até 20 átomos de não-hidrogênio cada um em qualquer combinação estável e quantos átomos de hidrogênio forem necessários, onde os átomos de não-hidrogênio são C, N, O, S, P, F, Cl, Br e/ou I em qualquer combinação estável. No entanto, o número total de átomos de não-hidrogênio em todos os substituintes combinados deve ser também 20 ou menos. Um substituinte deve ser suficientemente estável para o composto ser útil conforme aqui descrito. Em adição aos átomos listados acima, um substituinte pode também ter um cátion de metal ou outro cátion estável tendo um átomo não listado acima se o substituinte for ácido e a forma de sal for estável. Por exemplo, -OH pode formar um sal de  $\text{-O}^-\text{Na}^+$  ou  $\text{CO}_2\text{H}$  pode formar um sal de  $\text{CO}_2^-\text{K}$ . Então, embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, um substituinte pode ser
- 5 hidrocarbila, isto é, uma porção consistindo em apenas carbono e hidrogênio tal como alquila, alquenila, alquinila e similares, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica e suas combinações;
- 10 hidrocarbiloxi, significando O-hidrocarbila tal como  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , O-cicloexila, etc, até 19 átomos de carbono;
- 15 outros substituintes éter tal como  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  e similares;
- 20 substituintes tioéter incluindo S-hidrocarbila e outros substituintes tioéter;
- hidroxiidrocarbila, significando hidrocarbila-OH tal como  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ , etc, até 19 átomos de carbono;
- 25 substituintes nitrogênio tal como  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$  e similares, incluindo
- amino, tal como  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$ ,  $\text{NHCH}_3$  e similares até 19 átomos de carbono;
- substituintes carbonila, tal como  $\text{CO}_2\text{H}$ , éster, amida e similares;
- halogênio, tal como cloro, flúor, bromo e similares
- fluorcarbila, tal como  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ , etc;
- 30 substituintes fosforosos, tal como  $\text{PO}_3^{2-}$  e similares;
- substituintes de enxofre, incluindo S-hidrocarbila, SH,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{SO}_2$ -hidrocarbila, ,  $\text{SO}_3$ -hidrocarbila e similares.

Arila ou heteroarila substituída pode ter quantos substituintes o anel ou sistema de anel carregar, e os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Então, por exemplo, um anel arila ou um anel heteroarila pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH e F; CN, NO<sub>2</sub> e etila; e similares  
 5 incluindo qualquer substituinte concebível ou combinação de substituinte possível à luz da presente revelação.

Arila substituída ou heteroarila substituída também inclui um sistema de anel bicíclico ou policíclico onde um ou mais anéis são aromáticos e um ou mais anéis não são. Por exemplo, indanonila, indanila, indanolila, tetralonila e similares são arila substituída. Para este tipo de sistema de anel  
 10 policíclico, um anel aromático ou heteroaromático, não um anel não-aromático, deve ser ligado ao restante da molécula. Em outras palavras, em qualquer estrutura mostrando -B aqui, onde - for uma ligação, a ligação é uma ligação direta a um anel aromático.

- 15 Em uma modalidade, B é arila ou heteroarila substituída.  
 Em outra modalidade B é fenila substituída.  
 Em outra modalidade B não tem quaisquer átomos de halogênio.  
 Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-il)fenila.  
 20 Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxibutil)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxiethyl)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxiexil)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxipentil)fenila.  
 25 Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxipropil)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(3-hidróxi-2-metileptan-2-il)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(3-hidróxi-2-metiloctan-2-il)fenila.  
 Em outra modalidade B é 1-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-5-ila.  
 Em outra modalidade B é 2,3-diidro-1H-inden-5-ila.  
 30 Em outra modalidade B é 3-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilexil)fenila.  
 Em outra modalidade B é 4-(hidróxi(1-propilciclobutil)metil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-terc-butilfenila.

Em outra modalidade B é 4-hexilfenila.

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

Em outra modalidade B é 4-(1-hidróxi-3-fenilpropil)fenila.

5 Em outra modalidade B é 4-(1-hidroxiciclobutil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(2-cicloexil-1-hidroxi)fenila.

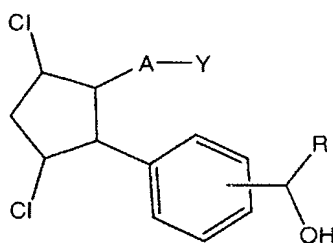
Em outra modalidade B é 4-(3-cicloexil-1-hidroxi)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(cicloexil(hidróxi)metil)fenila.

Em outra modalidade B é 4-(cicloexilmetil)fenila.

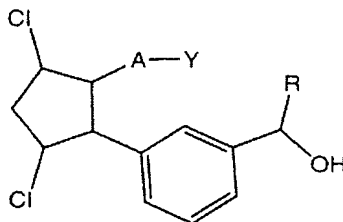
10 Em outra modalidade B é 4-(hidróxi(fenil)metil)fenila.

Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



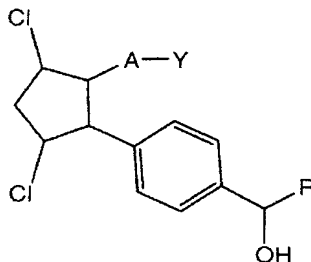
ou um sal ou farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele, onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



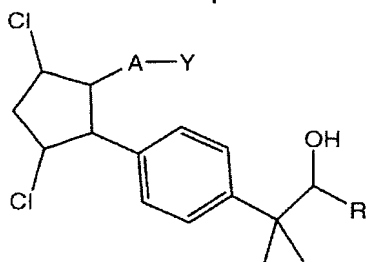
15 ou um sal ou farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele, onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura

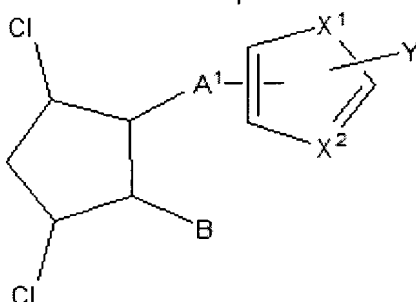


ou um sal ou farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele, onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

Outra modalidade é um composto de acordo com a estrutura



Outra modalidade é um composto tendo a estrutura



5 ou um sal farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

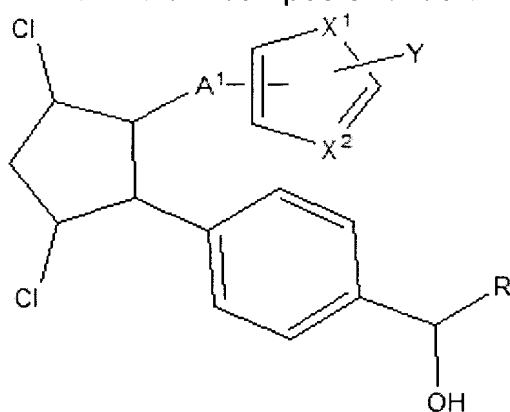
onde A<sup>1</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-,  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

X<sup>1</sup> é O ou S; e

X<sup>2</sup> é N, O ou S.

10

Outra modalidade é um composto tendo uma estrutura



onde R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

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

Hidrocarbila é uma porção consistindo em apenas carbono e hidrogê-

nio e inclui, mas não é limitado a, alquila, alquenila, alquinila e similares, e em alguns casos arila, e suas combinações.

Alquila é hidrocarbila não tendo quaisquer ligações duplas ou triplas incluindo:

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

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

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

fragmentos de alquila consistindo em ambos componentes cíclicos e não-cíclicos, sejam lineares ou ramificados, que podem ser ligados ao restante da molécula em qualquer posição disponível incluindo átomos de carbono terminal, interno ou de anel.

15

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

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

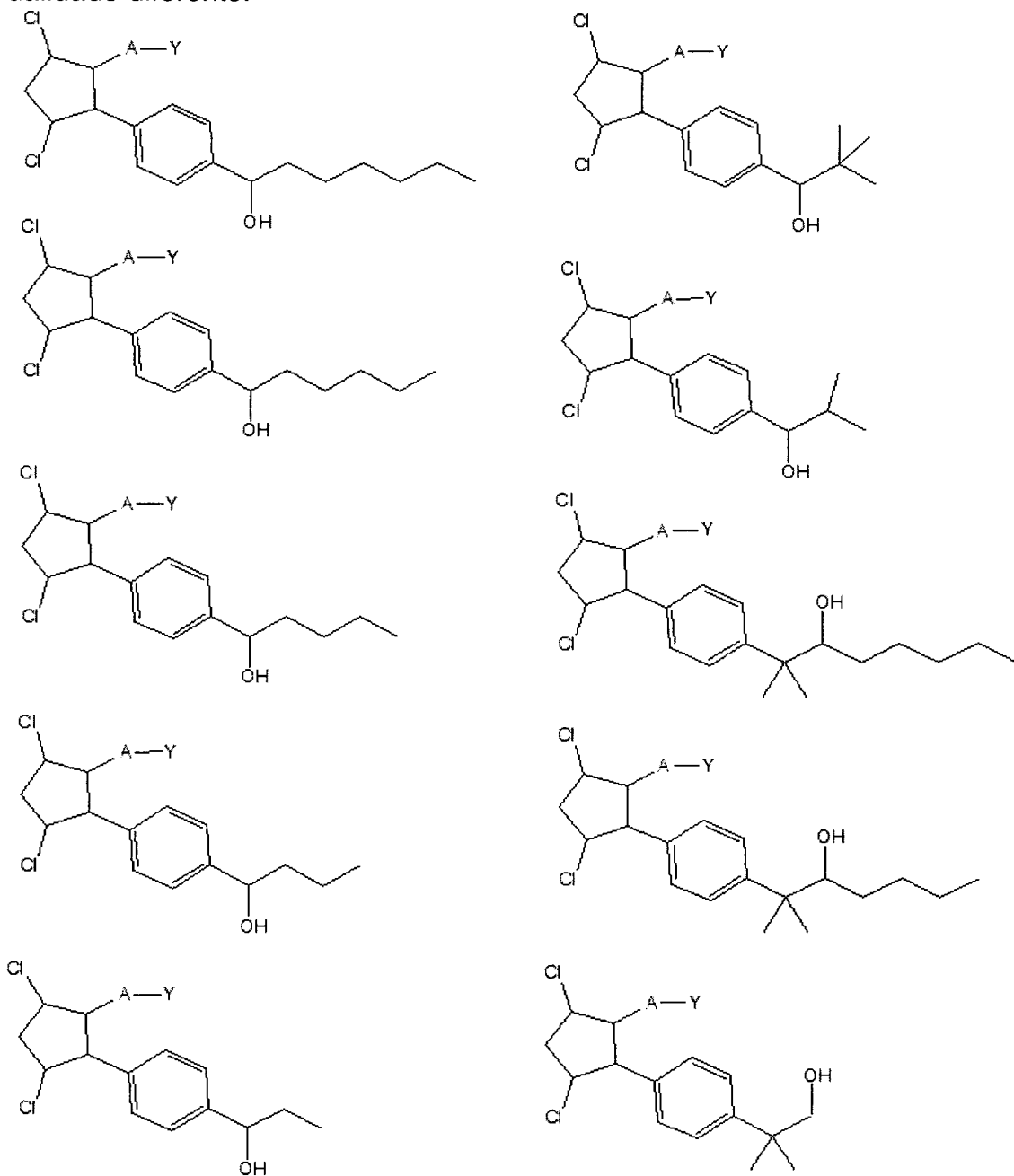
25 Arila é um anel aromático não-substituído ou substituído ou sistema de anel tal como fenila, naftila, bifenila e similares. Arila pode ou não ser hidrocarbila, dependendo de se ela tem substituintes com heteroátomos.

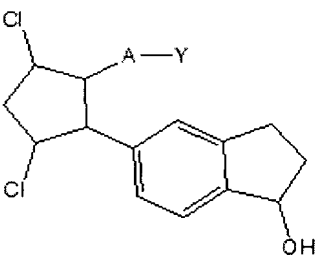
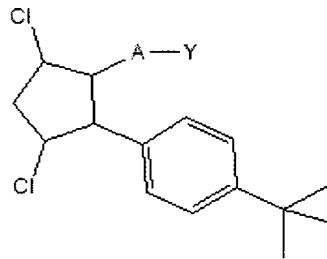
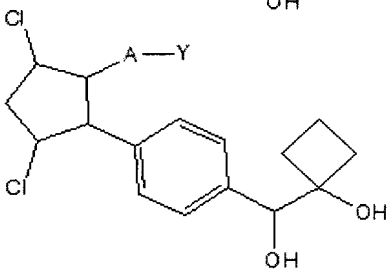
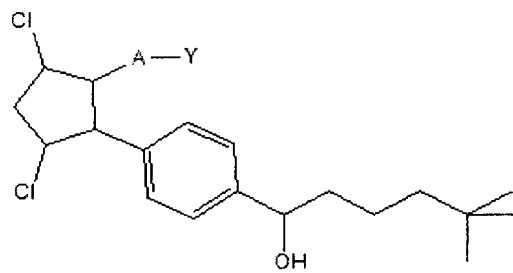
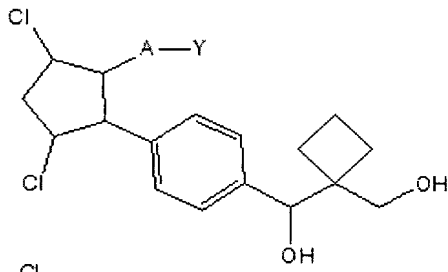
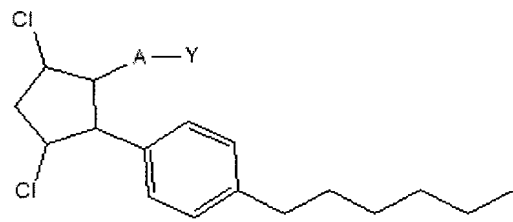
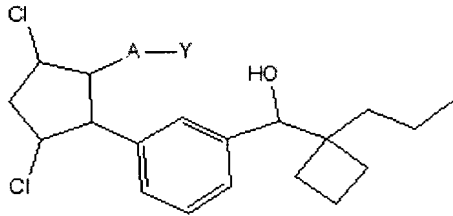
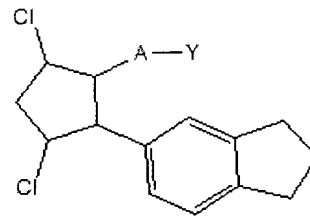
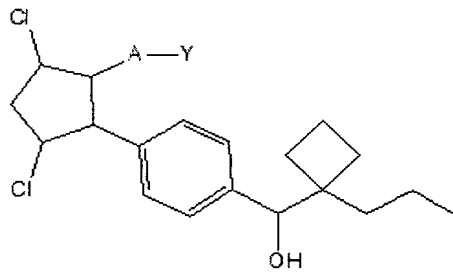
Arilalquila é alquila que é substituída com arila. Em outras palavras, alquila liga arila à parte restante da molécula. Exemplos são -CH<sub>2</sub>-Fenila, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Fenila e similares. Arilalquila pode ou não ser hidrocarbila, dependendo de se a porção arila tem substituintes com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

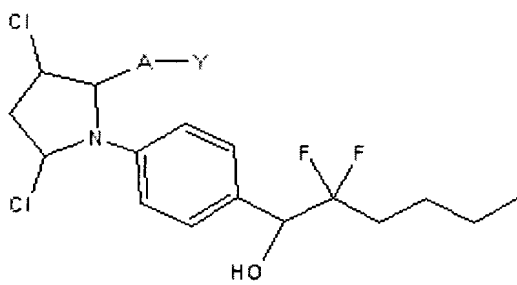
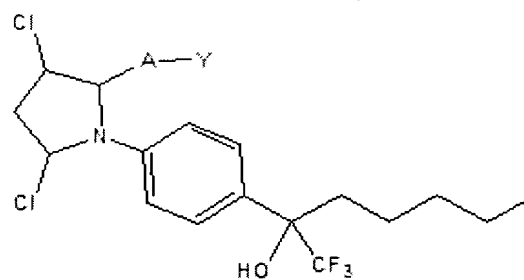
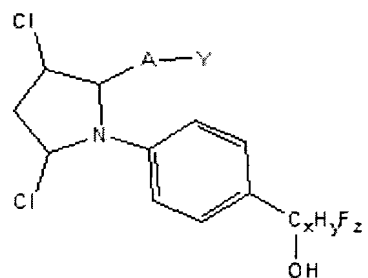
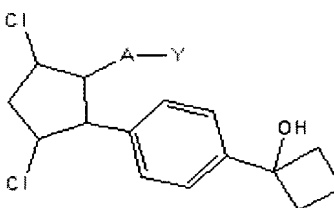
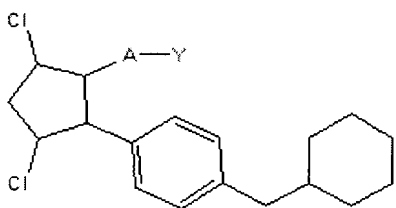
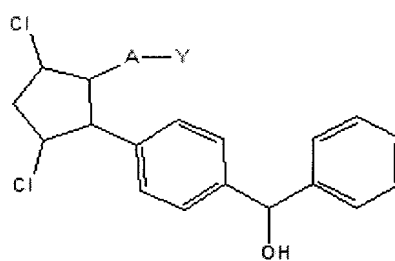
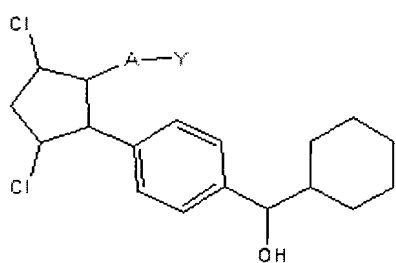
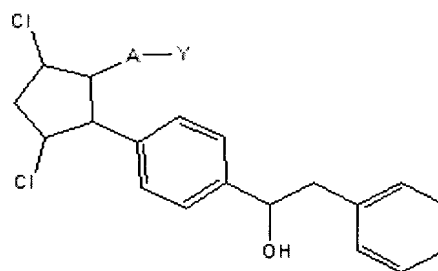
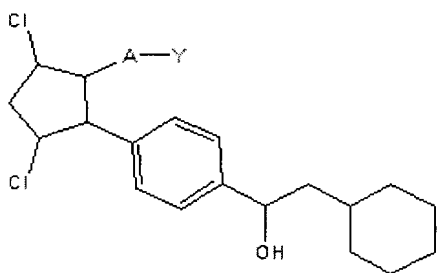
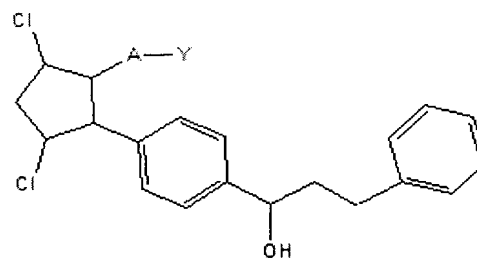
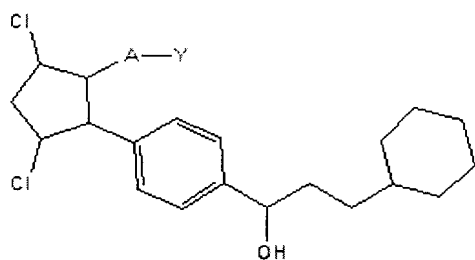
30 Dienes ou polienos não-conjugados têm uma ou mais ligações duplas que não são conjugadas. Eles podem ser lineares, ramificados ou cíclicos ou uma combinação deles.

Combinações dos acima são também possíveis.

Então, cada uma das estruturas abaixo é compreendida. Essas estruturas, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, ou seus pró-fármacos, individualmente representam um composto que é uma modalidade compreendida aqui. Em outras palavras, cada estrutura representa uma modalidade diferente.







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

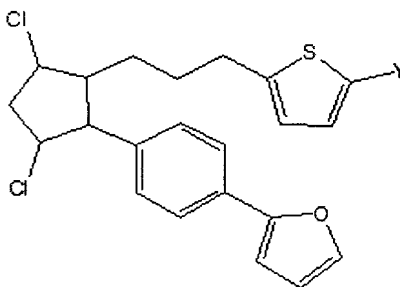
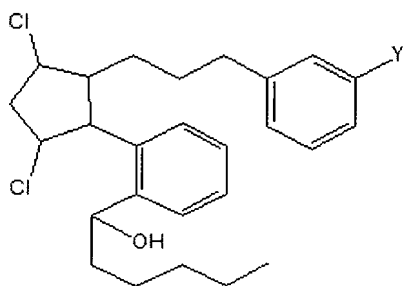
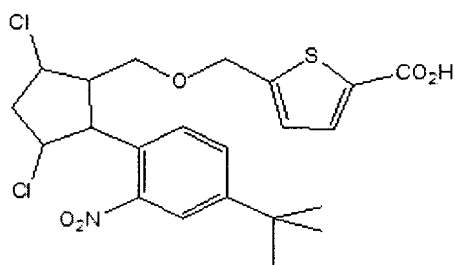
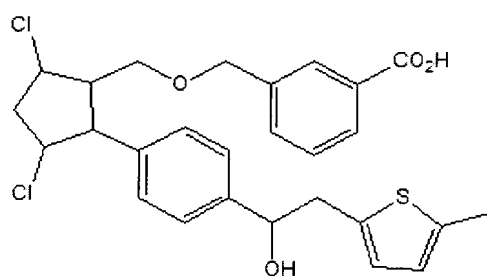
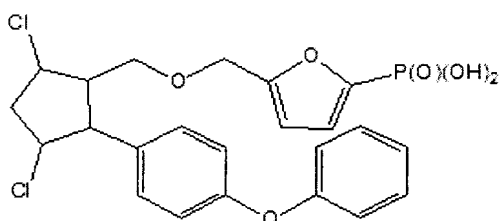
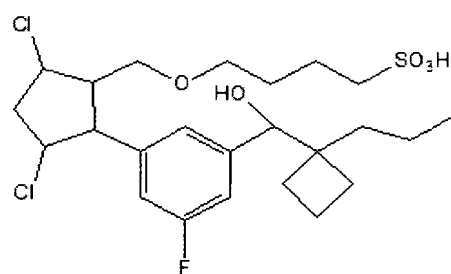
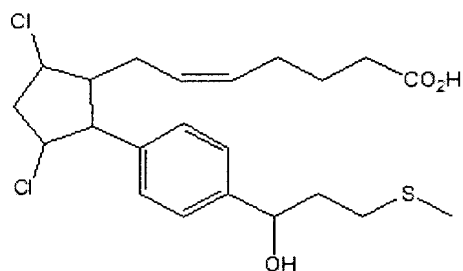
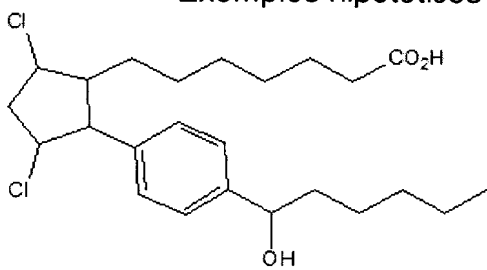
Em uma modalidade,  $x$  é 5 e  $y + z$  é 11.

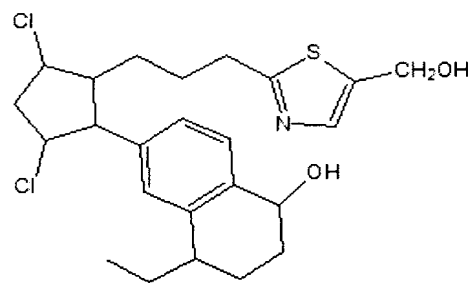
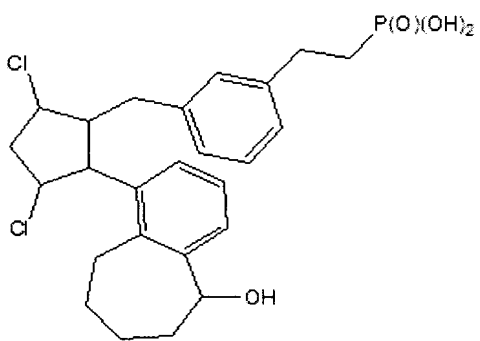
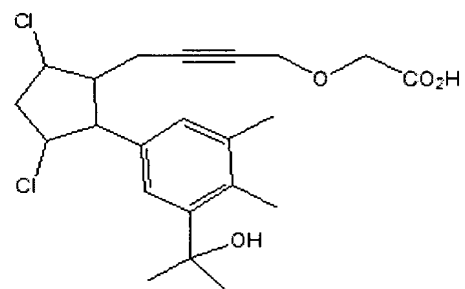
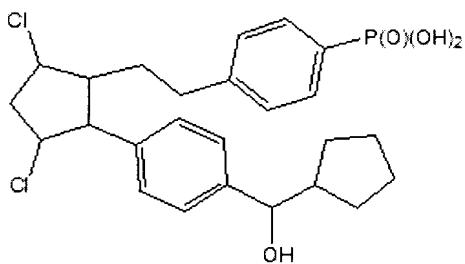
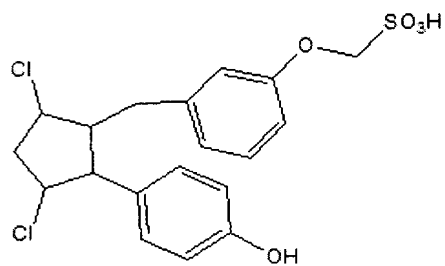
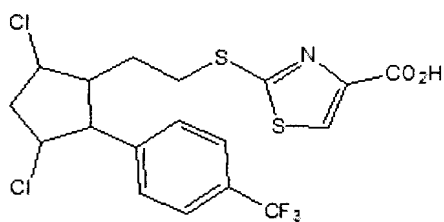
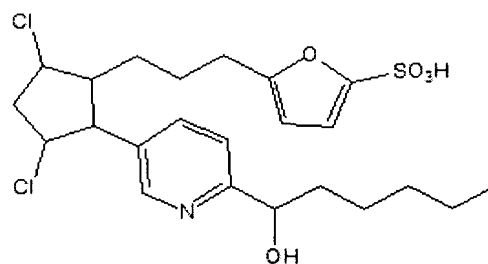
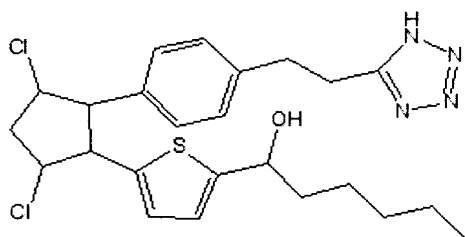
Em outra modalidade,  $x$  é 6 e  $y + z$  é 13.

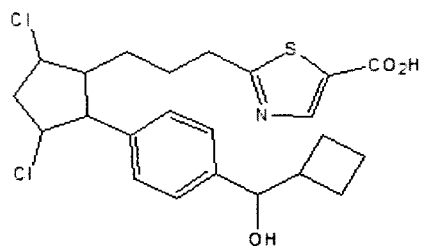
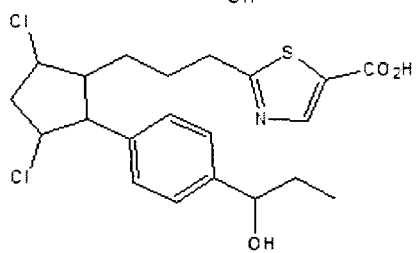
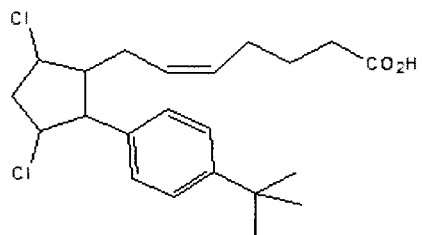
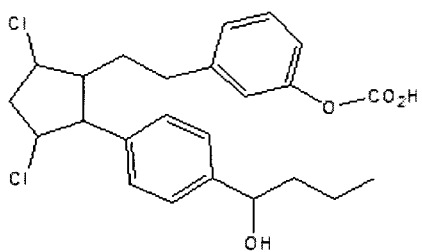
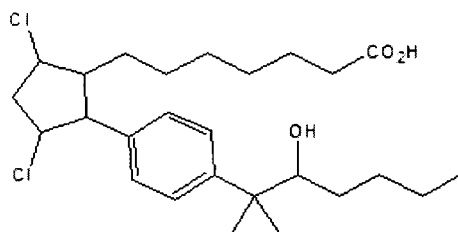
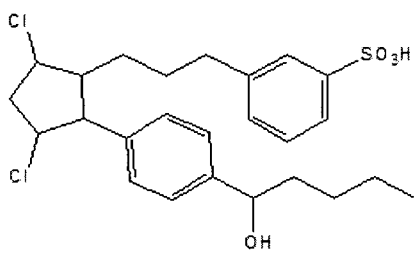
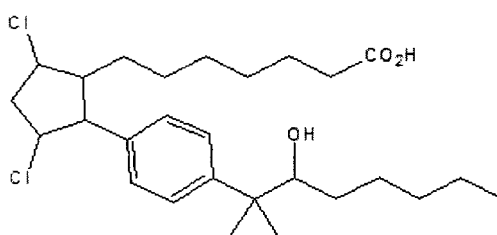
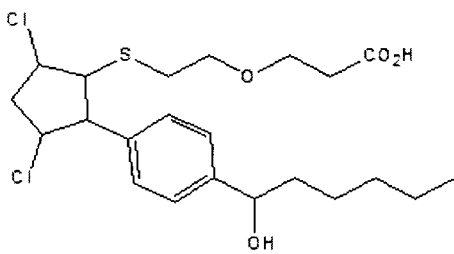
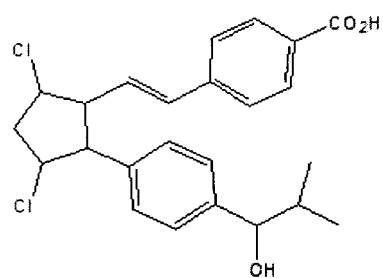
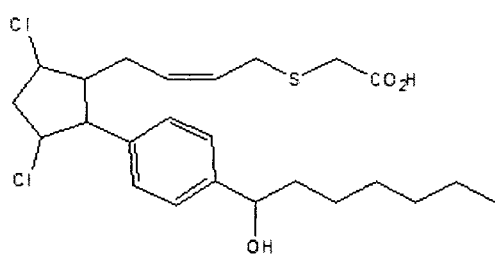
Em outra modalidade,  $x$  é 7 e  $y + z$  é 15.

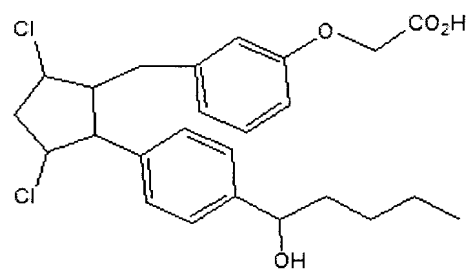
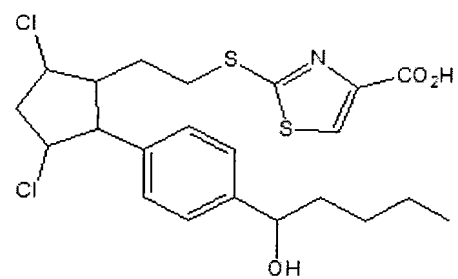
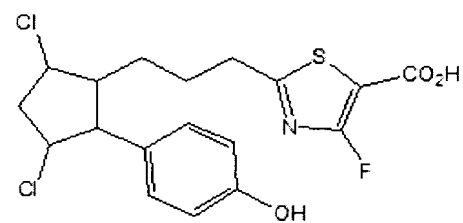
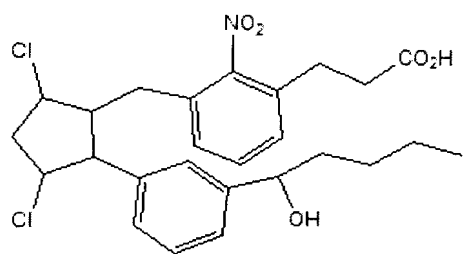
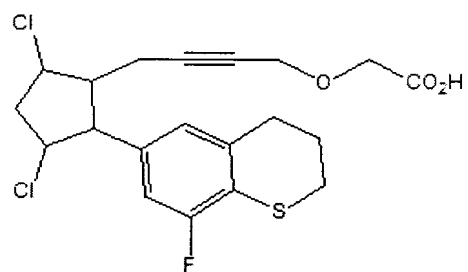
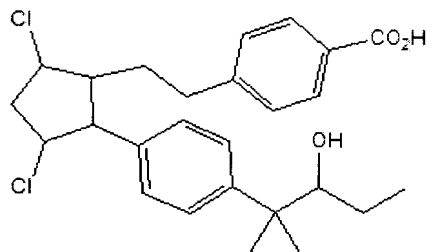
5

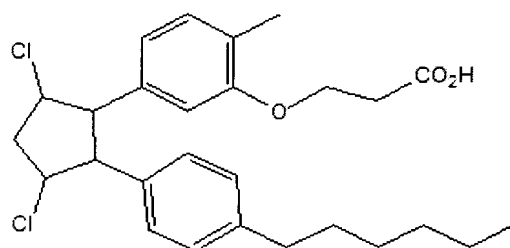
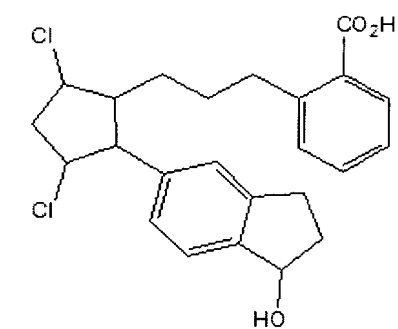
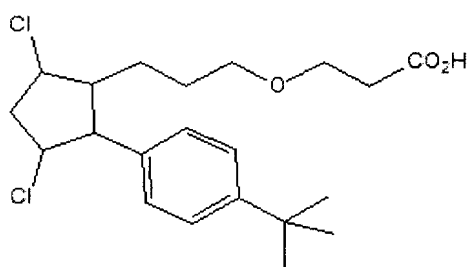
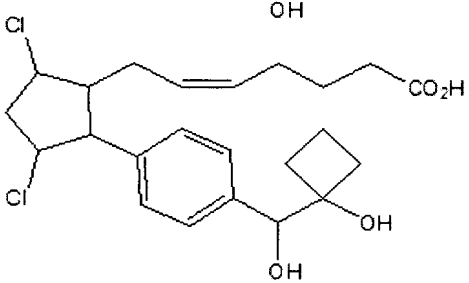
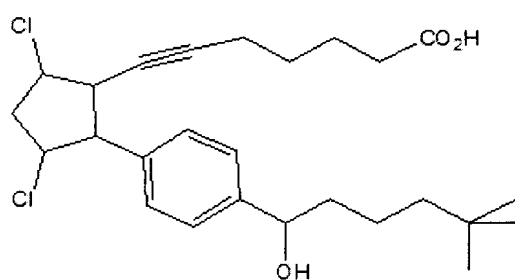
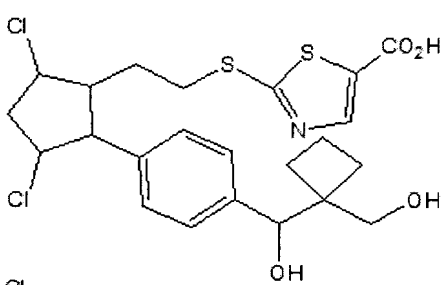
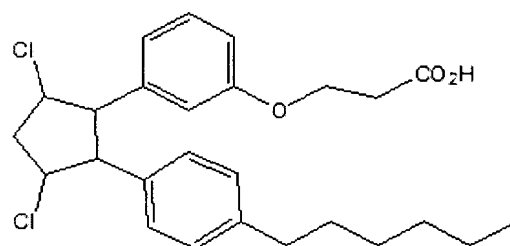
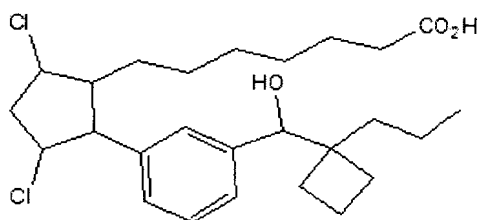
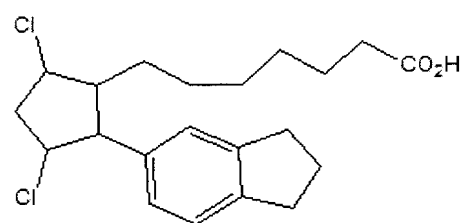
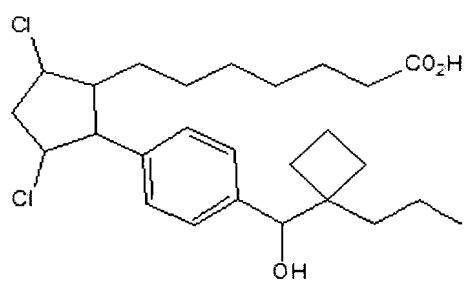
Exemplos hipotéticos de compostos úteis são mostrados abaixo.

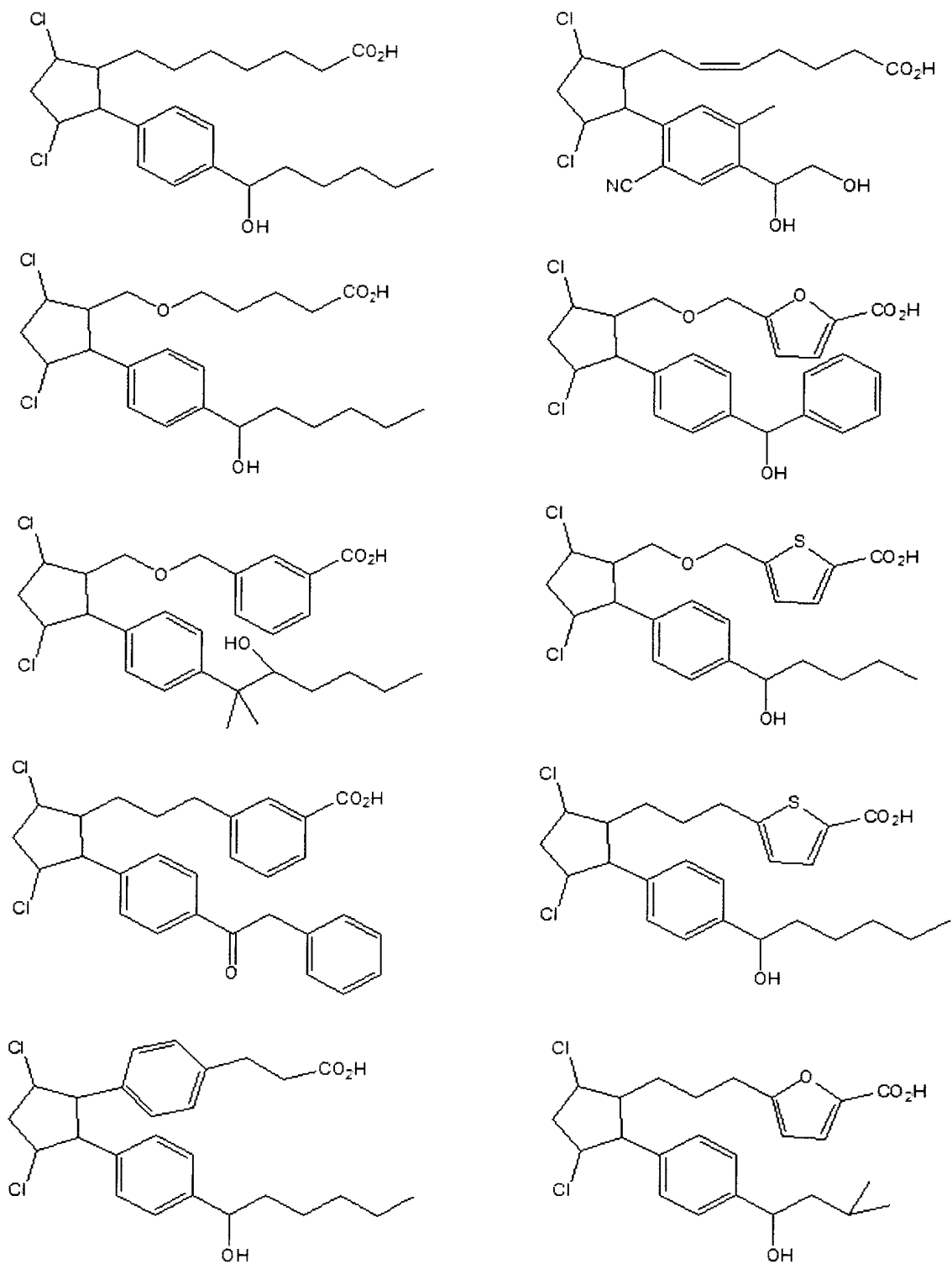












Outros compostos úteis incluem:

Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enóico (**4**);

Isopropil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-

hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enóico (5);

Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enóico;

5 Ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enóico (8);

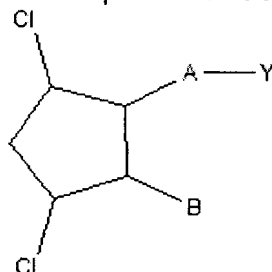
Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enóico; e

Isopropil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enóico.

10 **Exemplos de composto:**

O que segue são exemplos hipotéticos de compostos úteis.

**Exemplo de Composto 1.** Um composto tendo uma estrutura



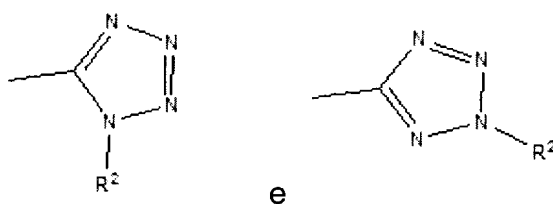
ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

15 onde Y é um grupo funcional de ácido orgânico, ou uma amida ou éster dele, compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter dela compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

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

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

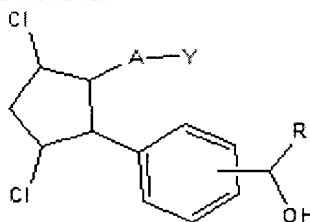
25 **Exemplo de Composto 2.** O composto de acordo com o Exemplo 1 onde Y é selecionado de  $CO_2R^2$ ,  $CON(R^2)_2$ ,  $CON(OR^2)R^2$ ,  $CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $CO-NH(CH_2CH_2OH)$ ,  $CH_2OH$ ,  $P(O)(OH)_2$ ,  $CONHSO_2R^2$ ,  $SO_2N(R^2)_2$ ,  $SO_2NHR^2$ ,



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

**Exemplo de Composto 3.** O composto de acordo com o composto do exemplo 1 ou 2 onde B é fenila substituída.

- 5 **Exemplo de Composto 4.** O composto de acordo com o composto do exemplo 1 ou 2 tendo uma estrutura

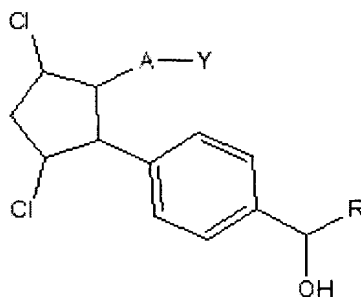


ou um sal farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;  
onde R é hidrogênio ou  $C_{1-10}$  hidrocarbila.

- 10 **Exemplo de Composto 5.** O composto de acordo com o exemplo de composto 4 onde R é alquila.

**Exemplo de Composto 6.** O composto de acordo com o exemplo de composto 4 onde R é arilalquila.

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



ou um sal farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;  
onde R é hidrogênio ou  $C_1-C_{10}$  hidrocarbila.

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

**Exemplo de Composto 9.** O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é (4-but-2-inilóxi)metila.

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

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

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

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

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

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

15 **Exemplo de Composto 16.** O composto de acordo com o exemplo de composto 1 ou 2 onde A é 4-fenetila.

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

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

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

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

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

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

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

**Exemplo de Composto 24.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-2,2-dimetilpro-

pil)fenila.

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

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

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

10 **Exemplo de Composto 28.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxiptil)fenila.

**Exemplo de Composto 29.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxiexil)fenila.

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

15 **Exemplo de Composto 31.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidroxipropil)fenila.

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

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

25 **Exemplo de Composto 34.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 1-hidróxi-2,3-diidro-1H-inden-5-ila.

**Exemplo de Composto 35.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 2,3-diidro-1H-inden-5-ila.

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

**Exemplo de Composto 37.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilexil) feni-

la.

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

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

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

- 10 **Exemplo de Composto 41.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

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

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

- 15 **Exemplo de Composto 44.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(2-cicloexil-1-hidroxi)etil)fenila.

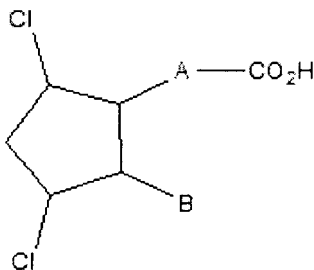
**Exemplo de Composto 45.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(3-cicloexil-1-hidroxi)propil)fenila.

- 20 **Exemplo de Composto 46.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(cicloexil(hidróxi)metil)fenila.

**Exemplo de Composto 47.** O composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1, 2 e 8-23 onde B é 4-(cicloexilmetil)fenila.

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

**Exemplo de Composto 49.** Um composto que é um ácido carboxílico ou um bioisóstere dele, o dito ácido carboxílico tendo uma estrutura



ou um sal farmacêuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;  
 onde A é  $-(\text{CH}_2)_6-$ , *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$  ou  $-\text{CH}^2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ , onde 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O;  
 ou A é  $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$  onde Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3 ou 4, e onde um  $\text{CH}_2$  pode ser substituído por S ou O;  
 e  
 B é arila substituída ou heteroarila substituída.

O que segue são exemplos hipotéticos de composições, kits, métodos, usos e medicamentos empregando os exemplos de composto hipotéticos.

**Exemplo de Composição:**

Uma composição compreendendo um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 49, onde a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceito.

**Exemplos de Medicamento:**

Uso de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 49 na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

Um medicamento compreendendo um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 49, onde a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceito.

**Exemplo de Método:**

Um método compreendendo administrar um composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 49 a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

**Exemplo de Kit:**

Um kit compreendendo uma composição compreendendo composto de acordo com qualquer um dos exemplos de composto 1 a 49, um recipiente e instruções para administração da dita composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

Um "sal farmacêuticamente aceitável" é qualquer sal que retenha a atividade do composto de origem e não cause quaisquer efeitos preju-

diciais ou indesejados adicionais no indivíduo ao qual ele é administrado e no contexto onde ele é administrado comparado com o composto de origem. Um sal farmacologicamente aceitável também refere-se a qualquer sal que possa formar *in vivo* como um resultado de administração de um ácido, outro sal ou um pró-fármaco que seja convertido em um ácido ou sal.

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

Um "pró-fármaco" é um composto que é convertido em um composto terapêuticamente ativo após administração, e o termo deve ser interpretado de um modo geral aqui como é geralmente compreendido na técnica. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção, conversão pode ocorrer através de hidrólise de um grupo éster ou algum outro grupo biologicamente lábil. Geralmente, mas não necessariamente, um pró-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto terapêuticamente ativo para o qual ele é convertido. Pró-fármacos de éster dos compostos descritos aqui são especificamente compreendidos. Um éster pode ser derivado de um ácido carboxílico de C<sub>1</sub> (isto é, o ácido carboxílico terminal de uma prostaglandina natural) ou um éster pode ser derivado de um grupo funcional de ácido carboxílico em outra parte da molécula, tal como em um anel fenila. Embora não pretendendo ser limitante, um éster pode ser um alquil éster, um aril éster ou um heteroaril éster. O termo alquila tem o significado geralmente compreendido por aqueles versados na técnica e refere-se a porções alquila lineares, ramificadas ou cíclicas. C<sub>1-6</sub> alquil ésteres são particularmente úteis, onde parte alquila do éster tem de a partir de 1 a 6 átomo de carbono e inclui, mas não está limitada a, metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila,

*sec*-butila, *iso*-butila, *t*-butila, isômeros de pentila, isômeros de hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e suas combinações tendo de a partir de 1-6 átomos de carbono, etc.

Aqueles versados na técnica vão compreender imediatamente que para administração ou fabricação de medicamentos os compostos descritos aqui podem ser misturados com excipientes farmacologicamente aceitáveis que *per se* são bem-conhecidos na técnica. Especificamente, um fármaco a ser administrado sistemicamente pode ser confeccionado como um pó, pílula, comprimido ou similar ou como uma solução, emulsão, suspensão, aerossol, xarope ou elixir adequado para administração oral ou parenteral ou inalação.

Para formas ou medicamentos de dosagem sólida, carreadores sólidos não-tóxicos incluem, mas não estão limitados a, graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, os polialquilenos glicólicos, talco, celulose, glicose, sacarose e carbonato de magnésio. As formas de dosagem sólidas podem ser não-revestidas ou elas podem ser revestidas através de técnicas conhecidas retardar desintegração e absorção no trato gastrointestinal e então provê uma ação sustentada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Eles podem também ser revestidos através da técnica descrita nas Patentes U.S. Nos. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para controlar liberação. Formas de dosagem farmacologicamente administráveis líquidas podem, por exemplo, compreender uma solução ou suspensão de um ou mais dos compostos presentemente úteis e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um carreador, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares, para então formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não-tóxicas tal como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato sorbitano,

trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos reais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou serão aparentes, daqueles versados nesta técnica; por exemplo, vide *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 16<sup>a</sup> Ed., 1980.

- 5 A composição da formulação a ser administrada, em qualquer caso, contém uma quantidade de um ou mais dos compostos aqui úteis em uma quantidade eficaz para prover o efeito terapêutico desejado.

Administração parenteral é geralmente caracterizada por injeção, ou subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente. Injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, ou como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido antes da injeção ou como emulsões. Excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol e similares. Ainda, se desejado, as composições farmacêuticas injetáveis a serem administradas podem também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não-tóxicas tal como agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares.

A quantidade de composto ou compostos presentemente úteis administrados é dependente do efeito ou dos efeitos terapêuticos desejados, do mamífero específico sendo tratado, da severidade e da natureza da condição do mamífero, do modo de administração, da potência e farmacodinâmica do composto ou compostos particulares empregados e do julgamento do médico que prescreve. A dosagem terapêuticamente eficaz do composto ou compostos presentemente úteis pode estar na faixa de cerca de 0,5 ou cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/dia.

Um líquido que é oftalmicamente aceitável é formulado de modo que ele pode ser administrado topicamente ao olho. O conforto deve ser maximizado o máximo possível, embora algumas vezes considerações de formulação (por exemplo, estabilidade do fármaco) possam necessitar de conforto menos do que otimizado. No caso do conforto não poder ser maximizado, o líquido deve ser formulado de modo que o líquido seja tolerável para o paciente para uso oftálmico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente a-

ceitável deve ser ou embalado para uso único ou conter um preservante para prevenir contaminação em usos múltiplos.

5 Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são frequentemente preparados usando uma solução salina fisiológica como um veículo principal. Soluções oftálmicas devem de preferência ser mantidas em pH confortável com um sistema de tampão apropriado. As formulações podem também conter conservantes, estabilizadores e tensoativos farmacêticamente aceitos, convencionais.

10 Conservantes que podem ser usados nas composições farmacêuticas da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, cloreto de benzalcônio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico e nitrato fenilmercúrico. Um tensoativo útil é, por exemplo, Tween 80. Da mesma maneira, vários veículos úteis podem ser usados nas preparações oftálmicas da presente invenção. Esses veículos incluem, mas não estão limitados a, álco-  
15 ol de polivinila, povidona, hidroxipropil metil celulose, poloxâmeros, carboximetil celulose, hidroxietil celulose e água purificada.

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

Vários tampões e meios para ajuste do pH podem ser usados contanto que a preparação resultante seja oftalmicamente aceitável. Deste modo, tampões incluem tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH dessas formulações conforme necessário.  
25

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

30 Outros componentes excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são agentes de quelação. Um agente de quelação útil é edetato dissódico, embora outros agentes de quelação possam ser tam-

bém usados no lugar de ou em conjunto com ele.

Os ingredientes são geralmente usados nas quantidades que seguem:

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

5 Para uso tópico, cremes, unguentos, géis, soluções ou suspensões, etc, contendo o composto descrito aqui são empregados. Formulações tópicas podem geralmente ser compreendidas de um carreador farmacêutico, co-solvente, emulsificante, aumentador de penetração, sistema preservante e emoliente.

10 A dose real dos compostos ativos da presente invenção depende do composto específico e da condição a ser tratada, a seleção da dose apropriada está dentro do conhecimento do versado na técnica.

Os compostos descritos aqui são também úteis em combinação com outros fármacos úteis para o tratamento de glaucoma ou outras condições.

15 Para o tratamento de glaucoma, tratamento de combinação com as classes de fármacos que seguem é compreendido:

$\beta$ -bloqueadores (ou antagonistas de  $\beta$ -adrenérgicos) incluindo carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemiidrato de timolol, maleato de timolol, antagonistas de  $\beta_1$ - seletivos tal como betaxolol, e similares, ou sais ou pró-fármacos deles farmacologicamente aceitáveis;

20 Agonistas Adrenérgicos incluindo agonistas adrenérgicos não-seletivos tal como borato de epinefrina, cloridrato de epinefrina e dipivefrina, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deles; e

25 agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$ -seletivos tal como apraclonidina, brimonidina, e

similares, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deles;

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

5 Agonistas Colinérgicos incluindo

agonistas colinérgicos de ação direta tal como carbachol, cloridrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, poliocarpina, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deles;

inibidores de colinesterase tal como demecário, ecotiofato, fisostigmina, e

10 similares, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deles;

Antagonistas de Glutamato e outros agentes neuroprotetores tal como bloqueadores de canal de  $Ca^{2+}$  tal como memantina, amantadina, rimantadina,

nitroglicerina, dextrofanol, detrometorfano, CGS-19755, diidropiridinas, verapamil, emopamil, benzotiazepinas, bepridil, difenilbutilpiperidina, difenilpiperazinas, HOE 166 e fármacos relacionados, fluspirileno, eliprotil, ifenprodil,

15 CP-101.606, tibalosina, 2309BT e 840S, flunarizina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, barnidipina, verapamil, lidoflazina, lactato de prenilamina, amilorida, e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deles;

20 Prostamidas tal como bimatoprost, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deles; e

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

Canabinóides incluindo agonistas de CB1 tal como WIN-55212 e CP-55940

25 e similares, ou sais ou pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis deles.

Para tratamento de doenças afetando o olho incluindo glaucoma, esses compostos podem ser administrados topicamente, periocularmente, intra-ocularmente ou através de qualquer outro meio eficaz conhecido na técnica.

30 Em adição ao tratamento de glaucoma, agonistas seletivos de  $EP_2$  de prostaglandina são acreditados ter vários usos médicos. Por exemplo, a Patente U.S. No 6.437.146 ensina o uso de agonistas seletivos de  $EP_2$

de prostaglandina "para tratamento ou prevenção de inflamação e dor em junta e músculos (por exemplo, artrite reumatóide, espondilite reumatóide, osteoartrite, artrite gotosa, artrite juvenil, etc), condição inflamatória da pele (por exemplo, queimadura do sol, queimaduras, eczema, dermatite, etc),

5 condição inflamatória do olho (por exemplo, conjuntivite, etc), distúrbios pulmonar onde inflamação está envolvida (por exemplo, asma, bronquite, doença do criador de pombos, pulmão de fazendeiro, etc), condição do trato gastrointestinal associada com inflamação (por exemplo, úlcera aftosa, doença de Chrohn, gastrite atrófica, gastrite varialoforme, colite ulcerativa, doença

10 coeliaca, ileíte regional, síndrome do intestino irritável, etc), gengivite, inflamação, dor e inchaço após operação ou lesão, febre, dor e outras condições associadas com inflamação, doença alérgica, lúpus eritematoso sistêmico, escleroderma, polimiosite, tendinite, bursite, periarterite nodosa, febre reumática, síndrome de Sjogren, doença de Behcet, tiroidite, diabetes tipo I,

15 complicação diabética (microangiopatia diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética, etc), síndrome nefrótica, anemia aplástica, miastenia grave, uveíte dermatite de contato, psoríase, doença de Kawasaki, sarcoidose, doença de Hodgkin, mal de Alzheimer, disfunção renal (nefrite, síndrome nefrítica, etc), disfunção do fígado (hepatite, cirrose, etc), disfunção gastrointestinal (diarréia, doença inflamatória do intestino, etc), choque, doença óssea

20 caracterizada por metabolismo ósseo anormal tal como osteoporose (especialmente osteoporose pós-menopausal), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, doença óssea de Paget, osteólise, hipercalcemia de malignidade com ou sem metástase óssea, artrite reumatóide, periodonrite, osteoartrite, osteopenia, caquexia de câncer, calculose, litíase (especialmente urolitíase), carcinoma sólido, glomerulonefrite proliferativa mesangial, edema (por exemplo, edema cardíaco, edema cerebral, etc), hipertensão tal como hipertensão maligna ou similar, tensão pré-menstrual, cálculo urinário, oligúria tal

25 como a causada por falência aguda ou crônica, hiperfosfaturia ou similar".

30 A Patente dos Estados Unidos No. 6.710.072 ensina o uso de agonistas de EP2 para o tratamento ou prevenção de "osteoporose, constipação, distúrbios renais, disfunção sexual, calvície, diabetes, câncer e em

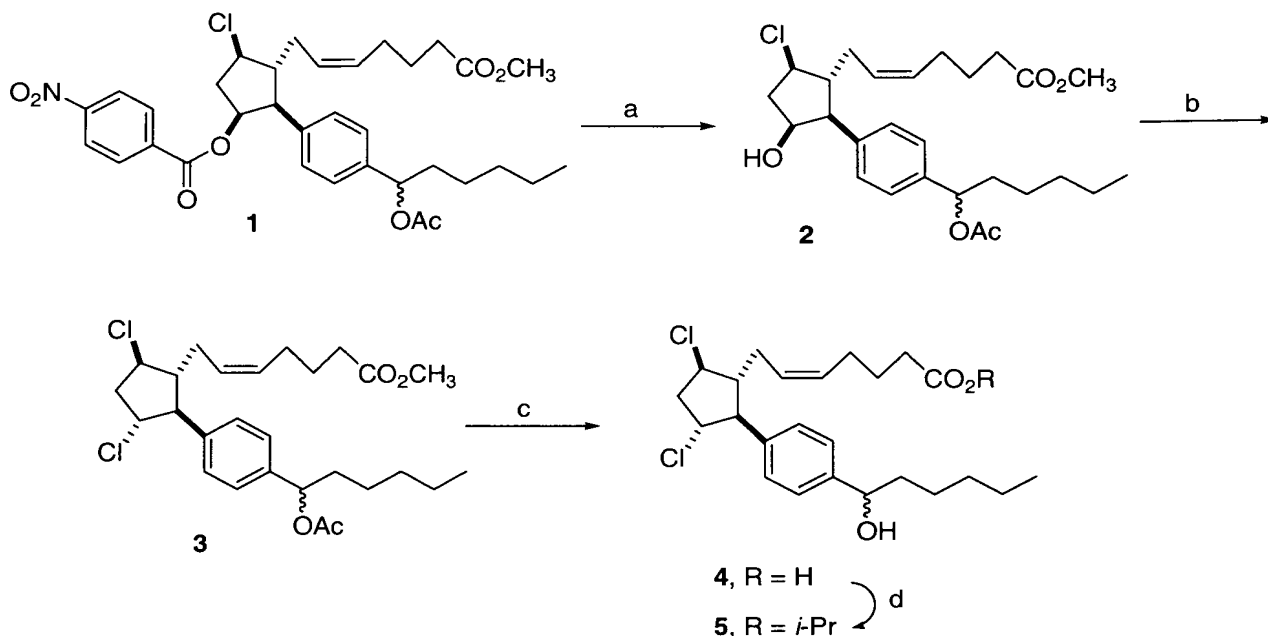
distúrbio de regulação imune... várias doenças patofisiológicas incluindo infarto do miocárdio agudo, trombose vascular, hipertensão, hipertensão pulmonar, doença cardíaca isquêmica, falência cardíaca congestiva e angina peitoral".

- 5                   Esses compostos podem ser também usados para tratar ou prevenir condições afetando a parte posterior do olho incluindo maculopatias/degeneração retinal tal como degeneração macular relacionada com a idade não-exudativa (ARDM), degeneração macular relacionada com a idade exudativa (ARMD), neovascularização coroidal, retinopatia diabética, neuroretinopatia macular aguda, coriorretinopatia serosa central, edema macular cistóide e edema macular diabético; uveíte/retinite/coroidite tal como epitelopatia de pigmento placóide multifocal aguda, doença de Behcet, retinocoroidopatia do chumbo da caça, infecções (sífilis, doença de Lyme, tuberculose, toxoplasmose), uveíte intermediária (*pars planitis*), coroidite multifocal, 10                   síndrome dos múltiplos pontos brancos evanescentes (*mewds*), sarcoidose ocular, esclerite posterior, coroidite serpiginosa, fibrose sub-retinal e síndrome da uveíte, síndrome Vogt-Koyanagi e Harada; doenças vasculares/ doenças exudativas tal como doença oclusiva arterial retinal, oclusão da veia retinal central, coagulopatia intravascular disseminada, oclusão da veia retinal ramificada, mudanças de fundo hipertensivo, síndrome de isquemia vascular, microaneurismos arteriais retinais, doença de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusão da veia hemi-retinal, papiloflebite, oclusão da artéria retinal central, oclusão da artéria retinal ramificada, doença da artéria carótida (CAD), angiite de ramo congelado, retinopatia por célula falciforme e outras 15                   hemoglobinopatias, estrias angiíides, vitreorretinopatia exudativa familiar e doença de Eales; condições traumáticas/cirúrgicas tal como oftalmia simpática, doença retinal uveítica, descolamento retinal, trauma, condições causadas por *laser*, condições causadas por terapia fotodinâmica, fotocoagulação, hipoperfusão durante cirurgia, retinopatia por radiação e retinopatia de 20                   transplante de medula óssea; distúrbios proliferativos tal como retinopatia vítrea proliferativa e membranas epirretinais e retinopatia diabética proliferativa; distúrbios infecciosos tal como histoplasmose ocular, toxocaríase ocu-

lar, síndrome da histoplasmose ocular presumida (POHS), endoftalmite, toxoplasmose, doença retinal associada com infecção por HIV, doença coroidal associada com infecção por HIV, doença uveítica associada com infecção por HIV, retinite viral, necrose retinal aguda, necrose retinal externa progressiva, doença retinal fúngica, sífilis ocular, tuberculose ocular, neuroretinite subaguda unilateral difusa e miíase; distúrbios genéticos tal como retinite pigmentosa, distúrbios sistêmicos com distrofias retiniais associadas, cegueira noturna estacionária congênita, distrofias de cone, doença de Stargardt e fundus flavimaculatus, doença de Best, distrofia padrão do epitélio pigmentado retinal, retinosquise ligada a X, distrofia de fundo de Sorsby, maculopatia concêntrica benigna, distrofia do cristalino de Bietti e pseudo-xantoma elástico; lacerações/buracos retiniais tal como descolamento retinal, buraco macular e laceração retinal gigante; tumores tal como doença retinal associada com tumores, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retinal, melanoma uveal posterior, hemangiona coroidal, osteoma coroidal, metástase coroidal, hamartoma combinado da retina e epitélio pigmentado retinal, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos do fundo ocular, astrocitoma retinal e tumores linfóides intra-oculares; e outras doenças miscelâneas afetando a parte posterior do olho tal como coroidopatia interna pontilhada, epitelopatia de pigmento placóide multifocal posterior aguda, degeneração retinal miópica e epitelite de pigmento retinal aguda. De preferência, a doença ou condição é retinite pigmentosa, retinopatia vítrea proliferativa (PVR), degeneração macular relacionada com a idade (ARMD), retinopatia diabética, edema macular diabético, descolamento retinal, laceração retinal, uveíte ou retinite por citomegalovírus.

Esses compostos são também úteis em tratamento de asma.

**Esquema 1**  
**Scheme 1**



(a)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; (b)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ; (*n*- $\text{Bu}$ ) $_4\text{NCl}$ , tolueno  $40^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{LiOH}$  a 1M,  $\text{THF}$ ; (d)  $\text{DBU}$ , 2-iodopropano, acetona.

**(1S,2S,3R,4R)-2-[4-(1-acetóxi-hexil)-fenil]-4-cloro-3-((Z)-6-metoxicarbonyl-hex-2-enil)-ciclopentil éster do ácido 4-nitro-benzóico (1).**

5 O composto **1** foi preparado conforme descrito no pedido CIP 17693.

**Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-2-[4-(1-acetóxi-hexil)-fenil]-5-cloro-3-hidróxi-ciclopentil)-hept-5-enóico (2).**

$\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mg, 0,15 mmol) foi adicionado a uma solução de **1** (88 mg, 0,14 mmol) em metanol (4 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 45 minutos, e então solução de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada (20 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e a solução de acetato de etila combinada foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (25%  $\rightarrow$  40% acetato de etila/hexanos) que deu **2** (34 mg, 51%) junto com o diol correspondendo a **2** (20 mg, 32%).

**Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-2-[4-(1-acetóxi-hexil)-fenil]-3,5-dicloro-ciclopentil)-hept-5-enóico (3).**

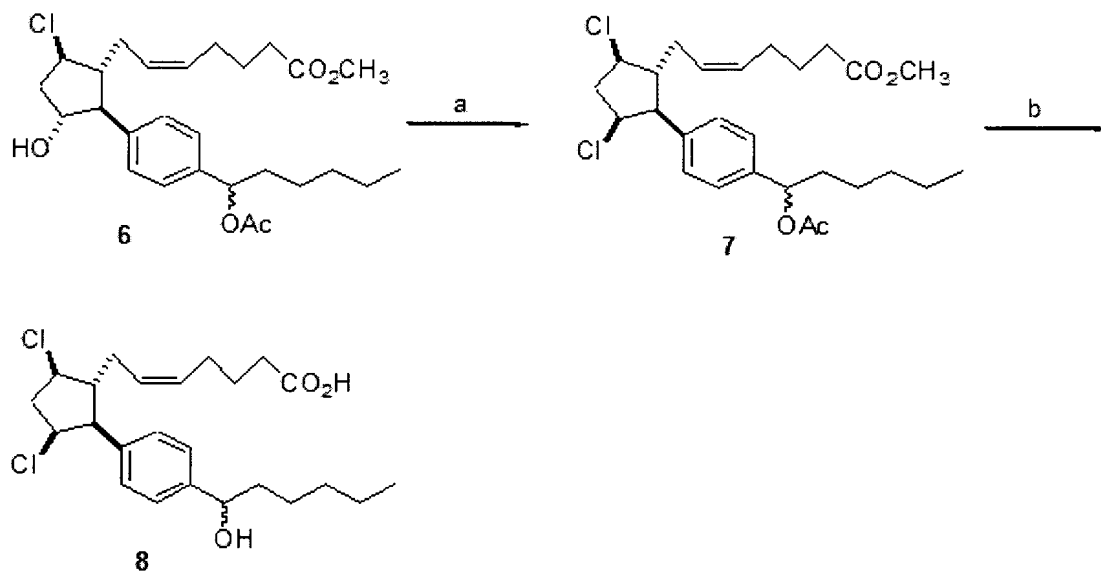
O composto **3** foi preparado usando o procedimento  $\text{MsCl}/(n\text{-Bu})_4\text{NCl}$  anteriormente descrito (Pedido de Patente dos Estados Unidos No. de Série 11/009.298 depositado em 10 de dezembro de 2004, que é aqui expressamente incorporado a título de referência).

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

O procedimento de  $\text{LiOH}$  aquoso anteriormente descrito (Pedido de Patente dos Estados Unidos No. de Série 11/009.298) foi usado.

10 **Isopropil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil]-hept-5-enóico (5).** O procedimento de 2-iodopropano/DBU anteriormente descrito foi usado (Pedido de Patente dos Estados Unidos No. de Série 11/009.298).

**Esquema 2**



(a)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ;  $(n\text{-Bu})_4\text{NCl}$ , tolueno  $55^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{LiOH}$  a 1M, THF.

**Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-2-[4-(1-acetóxi-hexil)-fenil]-5-cloro-3-hidróxi-ciclopentil]-hept-5-enóico (6).**

15 O composto **6** foi preparado conforme descrito no Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos No. 60/742.779 depositado em 6 de dezembro de 2005, que é expressamente aqui incorporado a título de referência.

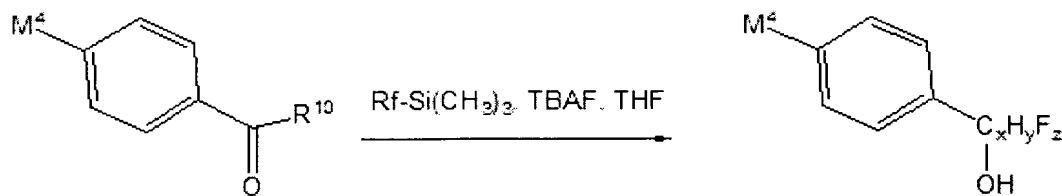
**Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-2-[4-acetóxi-hexil]-fenil)-3,5-dicloro-ciclopentil}-hept-5-enóico (7).**

O mesilato correspondendo a **6** foi preparado usando o procedimento previamente descrito (pedido 17693). O mesilato bruto (0,050 mmol) foi absorvido em 1 mL de tolueno, (*n*-Bu)<sub>4</sub>NCl (150 mg, 0,54 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 55°C por 2 dias. Neste momento, a mistura foi filtrada em uma almofada de sílica-gel (acetato de etila) e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi purificado através de cromatografia instantânea em sílica-gel (acetato de etila 15%/hexanos) que deu o composto título (10 mg, 41% de **6**).

**Ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil}-hept-5-enóico (8).**

O procedimento de LiOH aquoso anteriormente descrito (Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 11/009.298) foi usado.

Compostos tal como aqueles mostrados na estrutura à direita abaixo podem ser preparados conforme descrito em Krishnamurti conforme mostrado abaixo. Uso de grupos de proteção para grupos carbonila adicionais que podem ser parte de M<sup>4</sup> pode ser necessário. Proteção e desproteção padrão são conhecidas na técnica para realizar isso. A fluoralquilação pode ser também realizada em um ponto anterior no procedimento sintético. Tais decisões estão dentro do conhecimento de um versado na técnica.



R<sup>10</sup>: H hidrocarbila  
Rf: fluorcarbono

Krishnamurti e outros, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 984-989.

**Exemplos Biológicos**

**Dados de Ligação**

**Ki**

Experimentos de ligação de competição foram realizados em um meio contendo solução salina equilibrada de Hank, Hepes a 20 mM, pH 7,3, membranas (proteína ~60 µg de proteína) ou  $2 \times 10^5$  células de células HEK 293 estavelmente expressando receptores EP2 humanos, [ $^3\text{H}$ ]PGE2 (10 nM) e várias concentrações de compostos de teste em um volume total de 300 µl. Misturas de reação foram incubadas a 23°C por 60 minutos e foram filtradas em filtros Whatman GF/B a vácuo. Os filtros foram lavados três vezes com 5 ml de tampão gelado contendo Tris/HCl a 50 mM (pH 7,3). Ligação não-específica foi estimada na presença de PGE2 não-marcada em excesso (10 µM). Dados de ligação se ajustaram ao modelo de ligação para uma única classe de sítios de ligação, usando análise de regressão não-linear. Valores  $\text{IC}_{50}$  então obtidos foram convertidos em  $K_i$  usando a equação de  $K_i = (\text{IC}_{50} / (1 + [L] / K_D))$  onde [L] representa concentração de PGE2 (10 nM) e  $K_D$  a constante de dissociação para [ $^3\text{H}$ ]PGE2 em receptores de EP2 humanos (40 nM).

### **Ligação de Radioligante**

#### **Células Expressando Estavelmente Receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> e FR**

Células HEK-293 expressando estavelmente o receptor FP humano ou felino ou receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub> ou EP<sub>4</sub> foram também lavadas com tampão TME, raspadas do fundo dos frascos e homogeneizadas por 30 segundos usando um polytron Brinkman PT 10/35. Tampão TME foi adicionado para atingir um volume final de 40 ml nos tubos da centrífuga (a composição de TME é base TRIS a 100 mM, MgCl<sub>2</sub> a 20 mM, EDTA a 2M; HCl a 10N é adicionado para atingir um pH de 7,4).

O homogenato de célula foi centrifugado a 19000 r.p.m. por 20 minutos a 4°C usando rotor Beckman Ti-60. O pélete resultante foi ressuspenso em tampão TME para dar uma concentração de proteína de 1 mg/ml final, conforme determinado através do ensaio Biorad. Ensaios de competição de ligação de radioligante vs. [ $^3\text{H}$ ]17-fenil PGF<sub>20</sub> (5 nM) foram realizados em um volume de 100 µl por 60 minutos. Reações de ligação foram iniciadas adicionando fração de membrana de plasma. A reação foi terminada através da adição de 4 ml de tampão de Tris-HCl gelado e filtragem rápida através

de filtros GF/B de fibra de vidro usando um coletor de célula Brandel. Os filtros foram lavados 3 vezes com tampão gelado e secos no forno por uma hora.

[<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub> (atividade específica 180 Ci mmols) foi usado como o radioligante para receptores EP. [<sup>3</sup>H] 17-fenil PGF<sub>20</sub> foi empregado para estudos de ligação de receptor FP. Estudos de ligação empregando receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> e FP foram realizados em duplicata em pelo menos três experimentos separados. Um volume de ensaio de 200 µl foi usado. As incubações foram por 60 minutos a 25°C e foram terminadas pela adição de 4 ml de Tris-HCl gelado a 50 mM, seguido por filtragem rápida através de filtros Whatman GF/B e três lavagens de 4 ml adicionais em um coletor de célula (Brandel). Estudos de competição foram realizados usando uma concentração final de [<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub> a 5 nM ou [<sup>3</sup>H] 17-fenil PGF<sub>20</sub> a 5 nM e ligação não-específica determinada com 10<sup>-5</sup> M de PGE<sub>2</sub> não-marcado, ou 17-fenil PGF<sub>20</sub>, de acordo com o subtipo de receptor estudado.

## MÉTODOS PARA ESTUDOS FLIPR®

### (a) CULTURA DE CÉLULA

Células HEK-293 (EBNA), estavelmente expressando um tipo ou subtipo de receptores de prostaglandina humana recombinantes (receptores de prostaglandina expressos: hDP/Gqs5; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5; hIP; hTP) foram cultivadas em placas em meio DMEM com muita glicose contendo soro bovino fetal a 10%, l-glutamina a 2 mM, 250 g/ml de geneticina (G418) e 200 g/ml de higromicina B como marcadores de seleção, e 100 unidades/ml de penicilina G, 100 g/ml de estreptomicina e 0,25 g/ml de anfotericina B.

### (b) ESTUDOS DE SINAL DE CÁLCIO NO FLIPR®

As células foram semeadas em uma densidade de 5x10<sup>4</sup> células por cavidade em placas de 96 cavidades de fundo transparente, parede preta, revestidas com Poly-D-lisina Biocoat® (Becton-Dickinson) e deixadas se ligar da noite para o dia em uma incubadora a 37°C. As células foram então lavadas duas vezes com tampão HBSS-HEPES (Solução Salina Equilibrada de Hanks sem bicarbonato e vermelho fenol, HEPES a 20 mM, pH 7,4) u-

sando um lavador de placa Denley Cellwash (Labsystem). Após 45 minutos de carregamento de corante no escuro, usando o corante sensível a cálcio Fluo-4 AM em uma concentração final de 2 M, as placas foram lavadas quatro vezes com tampão HBSS/HEPES para remover corante em excesso deixando 100 l em cada placa. As placas foram reequilibradas a 37°C por alguns minutos.

As células foram excitadas com um laser Argon a 488 nm e emissão foi medida através de um filtro de emissão de largura de banda de 510-570 nm (FLIPR<sup>®</sup>, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Solução de fármaco foi adicionada em um volume de 50 l a cada cavidade para dar a concentração final desejada. O aumento de pico em intensidade de fluorescência foi registrado para cada cavidade. Em cada placa, quatro cavidades cada uma servia como controles negativos (tampão HBSS-HEPES) e positivos (agonistas padrão: BW245C (hDP); PGE<sub>2</sub> (hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5); PGF<sub>20</sub> (hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependendo do receptor). A mudança de fluorescência de pico em cada cavidade contendo fármaco foi então expressa com relação aos controles.

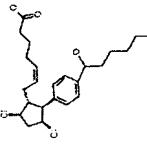
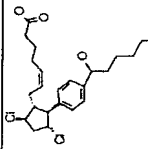
Os compostos foram testados em um formato de alto-rendimento (HTS) ou concentração-resposta (CoRe). No formato HTS, quarenta e quatro compostos por placa foram examinados em duplicata em uma concentração de 10<sup>-5</sup> M. Para gerar curvas de concentração-resposta, quatro compostos por placa foram testados em duplicata em uma faixa de concentração entre 10<sup>-5</sup> e 10<sup>-11</sup> M. Foi tirada a média dos valores em duplicata. Em cada um, formato HTS ou CoRe, cada composto foi testado em pelo menos 3 placas separadas usando células de passagens diferentes para dar um n ≥ 3.

#### Ensaio de cAMP

Uma placa de fármaco de 384 cavidades foi preparada para conter 6 compostos de teste, PGE<sub>2</sub> e cAMP em 16 diluições seriais em triplicata, usando uma estação Biomek. Células HEK-EBNA expressando um subtipo de receptor PG alvo (EP2 ou EP4) foram suspensas em um tampão de estimulação (HBSS, BSA a 0,1%, IBMX a 0,5 mM e HEPES a 5 mM, pH 7,4) em uma densidade de 10<sup>4</sup> células/5 µl. A reação foi iniciada misturando 5 µL

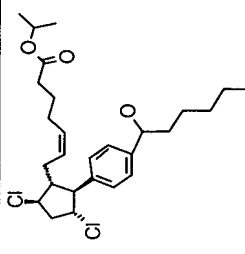
- de diluições de fármaco com 5  $\mu$ l de células HEK-EBNA em uma cavidade, realizadas por 30 minutos em temperatura ambiente, e seguido pela adição de 5  $\mu$ l de contas aceitadoras anti-cAMP no tampão controle com Tween-20 (NaCl a 25 mM, Tween-20 a 0,03%, HEPES a 5 mM, pH 7,4). Após 30 minutos no escuro em temperatura ambiente, as misturas foram incubadas com 15  $\mu$ l de contas doadoras de cAMP/estreptavidina biotinizadas em tampão de Lise/Detecção (BSA a 0,1%, Tween-20 a 0,3% e HEPES a 5 mM, pH 7,4) por 45 minutos em temperatura ambiente. Mudanças de fluorescência foram lidas usando uma leitora de microplaca Fusion-alfa HT.
- Os resultados dos estudos de ligação e atividade, apresentados na Tabela 1 abaixo, demonstram que os compostos descritos aqui são agonistas de EP<sub>2</sub> de prostaglandina seletivos, e são então úteis para o tratamento de glaucoma, hipertensão ocular e outras doenças ou condições.

**Tabela 1**

ENTRADA	ESTRUTURA <sup>a</sup>	Ligação-Ki (nm)		Sinal de Ca <sup>2+</sup> -EC50 (nm) <sup>b</sup>							
		EP2	EP4	FP	EP1	EP2	EP3	EP4	TP	IP	DP
1		504	2364	não-ativo	não-ativo	427 (58)	449	>10.000	não-ativo	não-ativo	não-ativo
2		25	1400	não-ativo	não-ativo	15 (4)	25	não-ativo	não-ativo	não-ativo	

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

**Tabela 2**

ENTRADA	ESTRUTURA	CACHORRO			MACACO		COELHO
		Conc. (g/100 mL)	OP Máx (%)	Hiperemia máx.	OP Máx (%)	Hiperemia máx.	
1		0,1%	-12	0,6	19	0,0	

Uma pessoa versada na técnica compreende o significado da estereoquímica associada com características estruturais de borda hachurada/borda sólida. Por exemplo, um livro de química orgânica introdutório (Francis, A. Carey, *Organic Chemistry*, Nova York: McGraw-Hill Book Company, 1987, p. 63) declara "uma borda indica uma ligação vindo do plano do papel em direção ao observador" e a borda hachurada, indicada como uma "linha pontilhada", representa uma ligação recuando do observador".

Tratamento de doença inflamatória do intestino pode ser realizado através da administração dos compostos descritos aqui ao animal em sofrimento. Doença inflamatória do intestino descreve uma variedade de doenças caracterizadas por inflamação dos intestinos incluindo, mas não limitado a, colite ulcerativa e doença de Crohn. Tratamento pode ser realizado através de administração oral, através de supositório ou administração parenteral, ou algum outro método adequado.

Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, aplicação dos compostos descritos aqui ao colo através de formas de dosagem oral pode ser realizada através de qualquer um de vários métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, revisões de Chourasia e Jain em *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 6(1):33-66, 2003 e Shareef e outros (*AAPS PharmSci.* 2003, 5(2) Artigo 17) descreve vários métodos úteis. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum esses métodos incluem 1) administração de um pró-fármaco, incluindo um pró-fármaco baseado em azo ou carboidrato; 2) revestimento do fármaco com, ou encapsulamento ou impregnação do fármaco em um polímero feito para aplicação ao colo, 3) aplicação de liberação com o tempo do fármaco, 4) uso de um sistema bioadesivo; e similares.

Embora não pretendendo ser limitado de modo algum a nenhuma teoria, acredita-se que microfloras intestinais sejam capazes de clivagem redutiva de uma ligação azo deixando os dois átomos de nitrogênio como grupos funcionais amina. Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, a abordagem de pró-fármaco azo foi usada para aplicar ácido 5-amino salicílico aos colos de seres humanos em testes clíni-

cos para o tratamento de doença inflamatória do intestino. Acredita-se também que as bactérias do GI inferior também tenham enzimas que podem digerir glicosídeos, glucuronidas, ciclodextrinas, dextranos, e outros carboidratos, e pró-fármacos de éster formados desses carboidratos foram mostrados aplicar os fármacos ativos de origem seletivamente ao colo. Por exemplo, estudos *in vivo* e *in vitro* em ratos e porquinhos-da-índia com pró-fármacos de dexametasona, prednisolona, hidrocortisona e fludrocortisona sugerem que conjugados de glicosídeo podem ser úteis para a aplicação de esteróides ao colo humano. Outros estudos *in vivo* sugeriram que pró-fármacos glucuronida, ciclodextrina e dextrano de fármacos antiinflamatórios esteróides e não-esteróides são úteis para aplicação desses fármacos ao trato GI inferior. Uma amida de ácido salicílico e ácido glutâmico foi mostrada ser útil para a aplicação de ácido salicílico ao colo de coelho e cachorro.

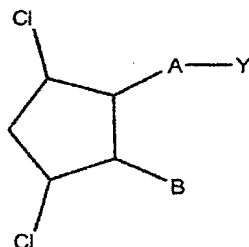
Embora não pretendendo limitar o escopo da invenção de modo algum, polímeros de carboidrato tal como amilase, arabinogalactano, quitosana, sulfato de condroitin, dextrano, goma guar, pectina, xilina e similares, ou polímeros contendo grupo azo podem ser usados para revestir um composto de fármaco, ou um fármaco pode ser impregnado ou encapsulado no polímero. Acredita-se que após administração oral, os polímeros permaneçam estáveis no trato GI superior, mas são digeridos pela microflora do GI inferior então liberando o fármaco para tratamento.

Polímeros que são sensíveis a pH podem ser também usados uma vez que o colo tem um pH maior do que o trato GI superior. Tais polímeros estão comercialmente disponíveis. Por exemplo, a Rohm Pharmaceuticals, Darmstadt, Alemanha, provê comercialmente polímeros e copolímeros à base de metacrilato dependentes do pH que têm solubilidades variáveis em faixas de pH diferentes com base no número de grupos carboxilato livres no polímero sob a marca registrada Eudragit<sup>®</sup>. Várias formas de dosagem de Eudragit<sup>®</sup> são atualmente usadas para aplicar salsalazina para o tratamento de colite ulcerativa e doença de Crohn. Sistemas de liberação com o tempo, sistemas bioadesivos e outros sistemas de aplicação foram também estudados.

A descrição acima detalha métodos e composições específicos que podem ser empregados para praticar a presente invenção, e representa o melhor modo contemplado. No entanto, é aparente a uma pessoa de habilidade comum na técnica que compostos adicionais com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados em uma maneira análoga, e que os compostos descritos podem ser também obtidos de compostos de partida diferentes através de reações químicas diferentes. Similarmente, composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e usadas com substancialmente o mesmo resultado. Então, de qualquer forma detalhada que o acima possa aparecer no texto, ele não deve ser considerado como limitante do escopo geral disto; pelo contrário, o âmbito da presente invenção deve ser governado apenas pela construção legal das reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo uma estrutura



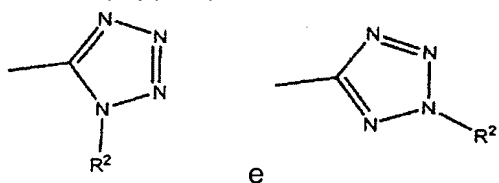
ou um sal farmaceuticamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

5 onde Y é um grupo funcional ácido orgânico, ou uma amida ou éster dele, compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é hidroximetila ou um éter dela compreendendo até 14 átomos de carbono; ou Y é um grupo funcional tetrazolila;

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

B é arila substituída ou heteroarila substituída.

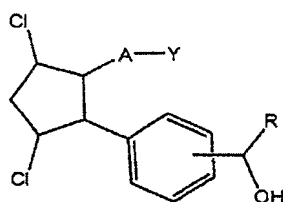
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é selecionado de  $\text{CO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{CO-NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NHR}^2$ ,



em que  $\text{R}^2$  é independentemente H,  $\text{C}_{1-6}$  alquila, fenila não-substituída ou bifenila não-substituída.

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

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 tendo uma estrutura



ou um sal farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

em que R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

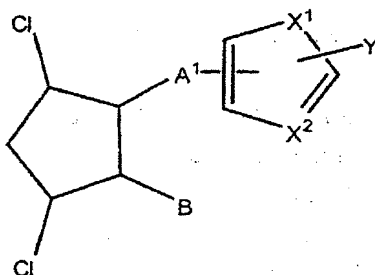
5. Composto de acordo com a reivindicação 4, em que R é alqui-

la.

5

6. Composto de acordo com a reivindicação 1 tendo uma estru-

tura



ou um sal farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

em que A<sup>1</sup> é -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-,  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

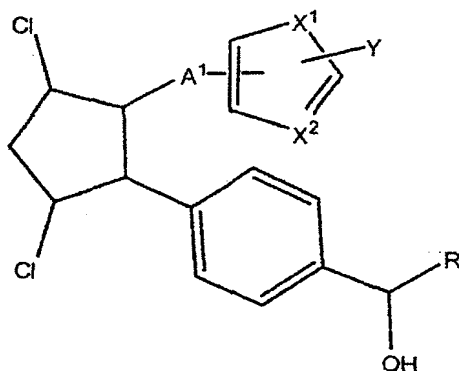
10

X<sup>1</sup> é O ou S; e

X<sup>2</sup> é N, O ou S.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6 tendo uma estru-

tura

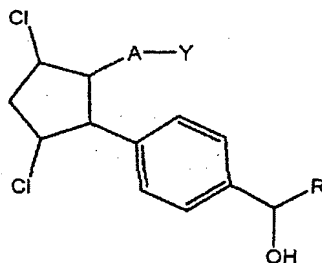


em que R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

15

8. Composto de acordo com a reivindicação 4 tendo uma estru-

tura



ou um sal farmacologicamente aceitável dele ou um pró-fármaco dele;

R é hidrogênio ou C<sub>1-10</sub> hidrocarbila.

5 9. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é (3-metilfenóxi)metila.

10 10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é 2-(3-propil)tiazol-5-ila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é 5-(metoximetil)furan-2-ila.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é 5-(metoximetil)tiofen-2-ila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é 5-(3-propil)furan-2-ila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é 6-hexila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que A é (Z)-6-hex-4-enila.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado do grupo consistindo em

25 Ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enóico;

Isopropil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enóico;

Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3R,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enóico;

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

- 5 Metil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enóico; e

Isopropil éster do ácido (Z)-7-((1R,2S,3S,5R)-3,5-dicloro-2-[4-(1-hidróxi-hexil)-fenil]-ciclopentil)-hept-5-enóico.

- 10 19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

20. Método compreendendo administrar um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

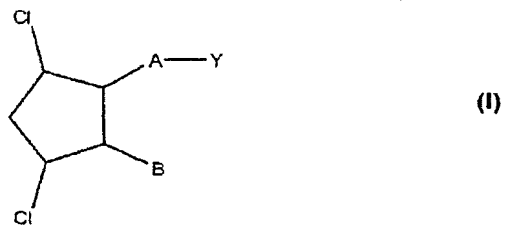
- 15 21. Estojo compreendendo uma composição compreendendo composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, um recipiente e instruções para administração da dita composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

- 20 22. Composição compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, em que a dita composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE CICLOPENTANO TERAPÊUTICOS".

A presente invenção refere-se a compostos que tem Fórmula (I)



5 e métodos terapêuticos, composições e medicamentos relacionados a eles.