



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

(21) PI 0715974-9 A2



* B R P I 0 7 1 5 9 7 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 21/08/2007
(43) Data da Publicação: 16/09/2014
(RPI 2280)

(51) Int.Cl.:
C07D 409/06
C07D 417/06
A61K 31/427
A61K 31/422
A61P 27/06

(54) Título: TIAZOLIDINONAS, OXAZOLIDINONAS
SUBSTITUÍDAS TERAPÊUTICAS, E COMPOSTOS
RELACIONADOS.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 23/08/2006 US 60/823,297

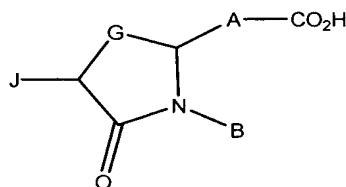
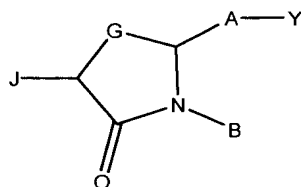
(73) Titular(es): Allergan, Inc.

(72) Inventor(es): David W. Old

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007076410 de
21/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/024765de
28/02/2008



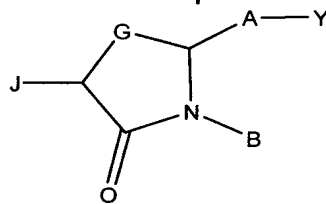
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TIAZOLIDINONAS, OXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS TERAPÊUTICAS, E COMPOSTOS RELACIONADOS".

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a agentes hipotensivos oculares que são úteis no tratamento de um número de várias condições hipertensivas oculares, tais como episódios hipertensivos oculares de trabeculectomia pós-cirúrgica e pós-laser, glaucoma, e como adjuntos pré-cirúrgicos. Os agonistas prostaglandina têm se mostrado úteis como agentes hipertensivos
10 oculares.

Os compostos aqui divulgados são agentes hipotensivos oculares.

Aqui divulgado está um composto tendo uma estrutura



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

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

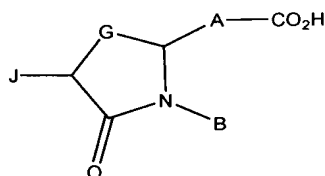
20 A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, no qual Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e no qual um CH_2 pode ser substituído por S ou O;

G é O, S, S=O, ou S(=O)₂;

25 J é H, halogênio, CF₃; ou C₁₋₆ alquila; e

B é arila ou heteroarila.

Também divulgado aqui está um ácido carboxílico ou um bioisóstere do mesmo, referido ácido carboxílico tendo uma estrutura



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

no qual A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\square\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$, no qual Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e no qual um CH₂ pode ser substituído por S ou O;

G é O, S, S=O, ou S(=O)₂;

J é H, halogênio, CF₃; ou C₁₋₆ alquila; e

B é arila ou heteroarila.

Em uma concretização, se B é arila ou heteroarila não-substituída e J¹ é H, J² não é H.

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

Enquanto não pretendendo estar limitado, os grupos funcionais de ácido orgânico são bioisóteres de ácidos carboxílicos. Um grupo funcional de ácido orgânico é um grupo funcional ácido em uma molécula orgânica.

Enquanto não pretendendo estar limitado, os grupos funcionais de ácido orgânico podem compreender um óxido de carbono, enxofre, ou fósforo. Desse modo, enquanto não pretendendo limitar o escopo da invenção de qualquer modo, em certos compostos Y é um grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfônico ou ácido fosfônico.

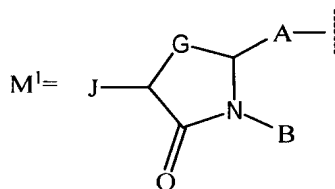
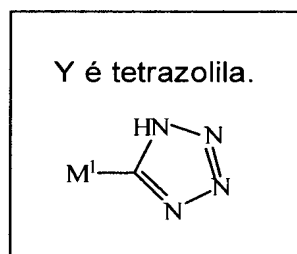
Adicionalmente, uma amida ou éster de um dos ácidos orgânicos acima mencionados compreendendo até 14 átomos de carbono é também contemplado. Em um éster, uma porção hidrocarbila substitui um átomo de hidrogênio de um ácido tal como em um éster de ácido carboxílico, por exemplo, CO₂Me, CO₂Et, etc.

Enquanto não pretendendo limitar o escopo da invenção de qualquer modo, Y pode também ser hidroximetila ou um éter da mesma compreendendo até 14 átomos de carbono. Um éter é um grupo funcional no qual um hidrogênio de uma hidroxila é substituído por carbono, por exemplo, Y é CH₂OCH₃, CH₂OCH₂CH₃, etc. Estes grupos são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

"Até 14 átomos de carbono" significa que a porção de Y total, incluindo a carbonila carbono de um éster de ácido carboxílico ou amida, e ambos os átomos de carbono no -CH₂O-C de um éter tem 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, ou 14 átomos de carbono.

Finalmente, enquanto não se pretende limitar o escopo da invenção em qualquer modo, Y pode ser um grupo funcional tetrazolila.

Conquanto não se pretende ser limitante, exemplos de compostos tendo o Y identificado são representados abaixo. Nestes exemplos, R é H ou hidrocarbila, sujeito às restrições aqui definidas. Cada estrutura abaixo representa uma concretização específica que é individualmente contemplada, bem como sais farmacologicamente aceitáveis e pró-fármacos de compostos que são representados pelas estruturas. Contudo, outros exemplos são possíveis que não caem dentro do escopo das estruturas mostradas abaixo.

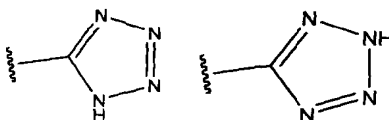


	Ácido orgânico	Ésteres	Amidas
	M ¹ -CO ₂ H	M ¹ -CO ₂ R	M ¹ -CO ₂ NR ₂
	Ácido carboxílico	Éster de ácido carboxílico	Amida de ácido carboxílico
	M ¹ -P(O)(OH) ₂	M ¹ -P(O)(OH)R	M ¹ -P(O)(OH)NR ₂
25	Ácido fosfônico	Éster de ácido fosfônico	Amida de ácido fosfônico
	M ¹ -SO ₃ H	M ¹ -SO ₃ R	M ¹ -SO ₃ NR ₂
	Ácido sulfônico	Éster de ácido sulfônico	Amida de ácido sulfônico

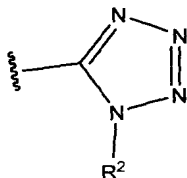


Y é hidroximetila Éter

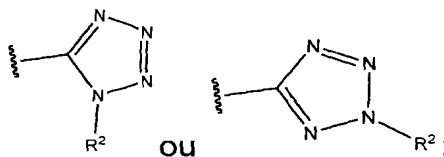
Um grupo funcional tetrazolila é outro bioisóstere de um ácido carboxílico. Um grupo funcional não-substituído tetrazolila tem duas formas tautoméricas, que podem se interconverter rapidamente em meio aquoso ou biológico, e são, desse modo, equivalentes um ao outro. Estes tautômeros são mostrados abaixo.



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



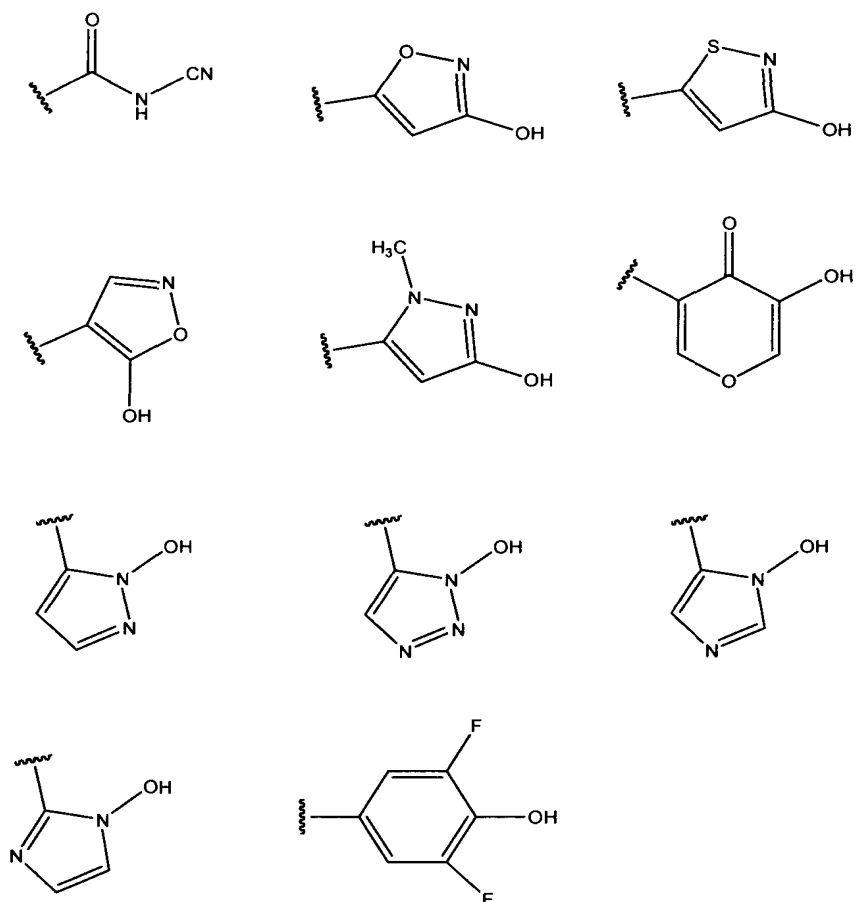
Conquanto não se pretende limitar o escopo da invenção em qualquer modo, em uma concretização, Y é CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



no qual R^2 é independentemente H, C_1 - C_6 alquila, fenila não-substituída, ou bifenila não-substituída.

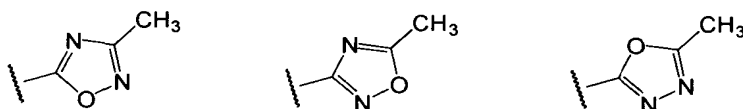
De acordo com Silverman (p. 30), as porções mostradas abaixo são também bioisósteres de um ácido carboxílico.

Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Silverman



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

Bioisósteres de ácido carboxílico de acordo com Orlek et al.



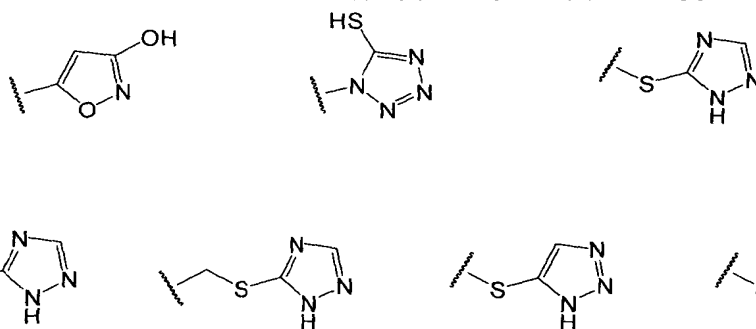
- Kohara et al. (*J. Med. Chem.* 1996, 39, 5228-5235) descreve heterociclos ácidos como bioisósteres adequados para um tetrazol. Estas substituições de ácido carboxílico foram mostradas para serem antagonistas de receptor de angiotensina II potentes tendo estabilidade metabólica adequada.

Bioisómeros de tetrazole de acordo com Kohara et al.



Drysdale et al. (*J. Med. Chem.* 1992, 35, 2573-2581) descreveu mímicos de ácido carboxílico de antagonistas de receptor não-peptídeo CCK-B. As afinidades de ligação de muitos dos bioisómeros são similares ao ácido carboxílico de origem.

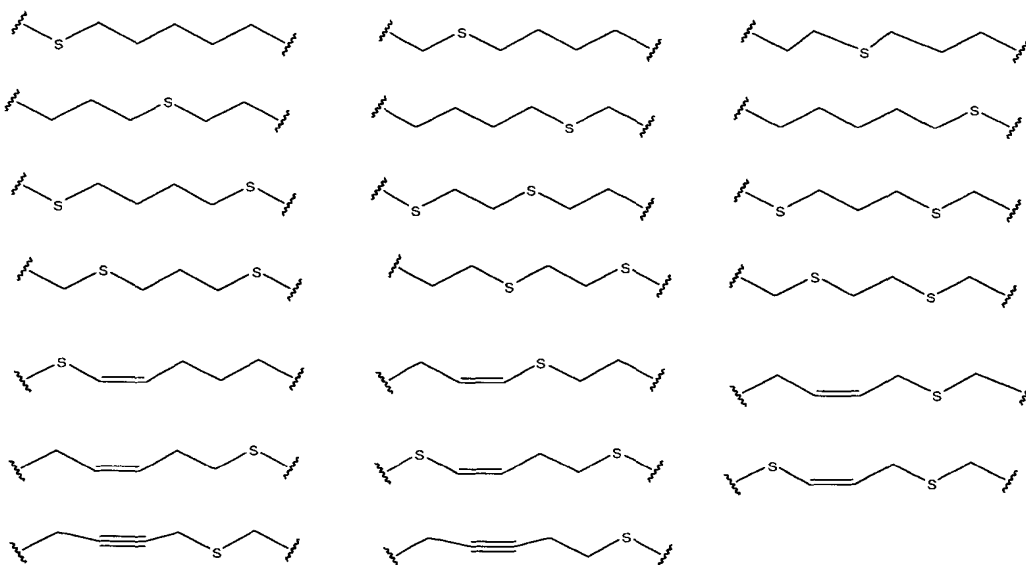
Bioisómeros de ácido carboxílico de acordo com Drysdale et al.



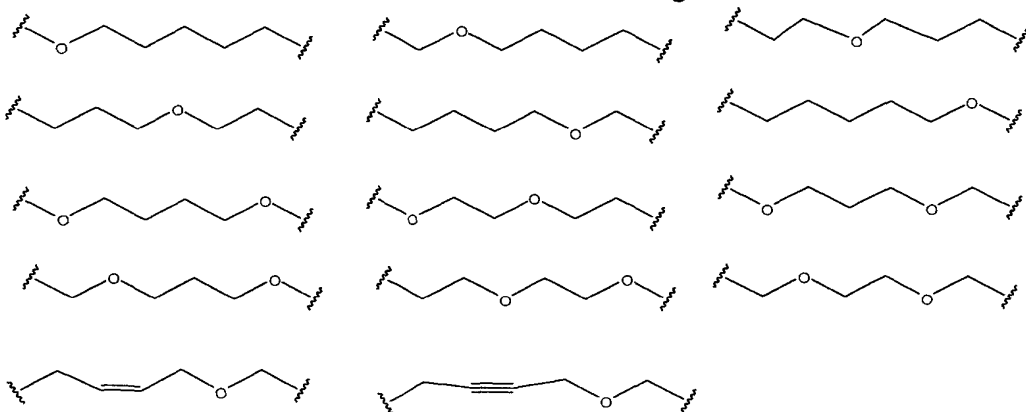
A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ no qual Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e no qual 1 $-\text{CH}_2-$ podem ser substituídos por S ou O, e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ podem ser substituídos por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

Desse modo, A pode ser $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$.

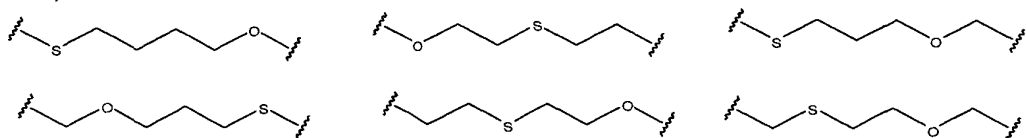
Alternativamente, A pode ser um grupo que está relacionado a uma destas três porções em que qualquer carbono é substituído com S ou O. Por exemplo, A pode ser uma porção onde S substitui um ou dois átomos de carbono, tais como um dos seguintes, ou similares.



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



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



Alternativamente, em certas concretizações, A é $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ no qual Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e no qual 1 $-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por S ou O, e 1 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Em outras palavras,

10

em uma concretização A compreende:

- 1) a) 1, 2, 3, ou 4 porções $-\text{CH}_2-$, ou

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

2) Ar;

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

5

em outra concretização A compreende:

1) a) O; e 0, 1, 2, ou 3 $-\text{CH}_2-$ porções; ou

b) O; e 0 ou 1 $-\text{CH}_2-$ porções e $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; e

2) Ar;

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

em outra concretização A compreende:

1) a) S; e 0, 1, 2, ou 3 $-\text{CH}_2-$ porções; ou

15 b) S; e 0 ou 1 $-\text{CH}_2-$ porções e $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$; e

2) Ar;

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

20

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

Em outra concretização, a soma de m e o é 3, no qual um CH_2 pode ser substituído com S ou O, e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

25

Em outra concretização, a soma de m e o é 2, no qual um CH_2 pode ser substituído com S ou O, ou 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

Em outra concretização, a soma de m e o é 4, no qual um CH_2 pode ser substituído com S ou O, e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

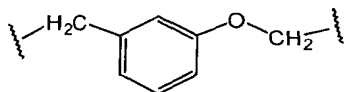
30

Interarileno ou heterointerarileno se referem a um anel arila, ou

sistema arila, ou um anel heteroarila, ou um sistema de anel que liga duas outras partes de uma molécula, isto é, as duas partes são ligadas ao anel em duas posições de anel distintas. Interarileno ou heterointerarileno podem ser substituídos ou não-substituídos. Interarileno ou heterointerarileno substituídos não têm substituintes outros do que as duas partes da molécula que ele liga. Interarileno ou heterointerarileno substituídos têm substituintes em adição às duas partes da molécula que ele liga.

Em uma concretização, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno, e intertiazolileno substituídos ou não-substituídos. Em outra concretização, Ar é interfenileno (Ph). Em outra concretização, A é $-(CH_2)_2-Ph-$. Substituintes de Ar cada um tem de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxigênio, de 0 a 2 átomos de enxofre, de 0 a 2 átomos de nitrogênio, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomo de cloro, de 0 a 1 átomo de bromo, de 0 a 1 átomo de iodo, e de 0 a 10 átomos de hidrogênio.

Em outra concretização, A é $-CH_2-Ar-OCH_2-$. Em outra concretização, A é $-CH_2-Ph-OCH_2-$. Em outra concretização, Ph é fixado nas posições 1 e 3, de outro modo conhecido como *m*-interfenileno, tal como quando A tem a estrutura mostrada abaixo.

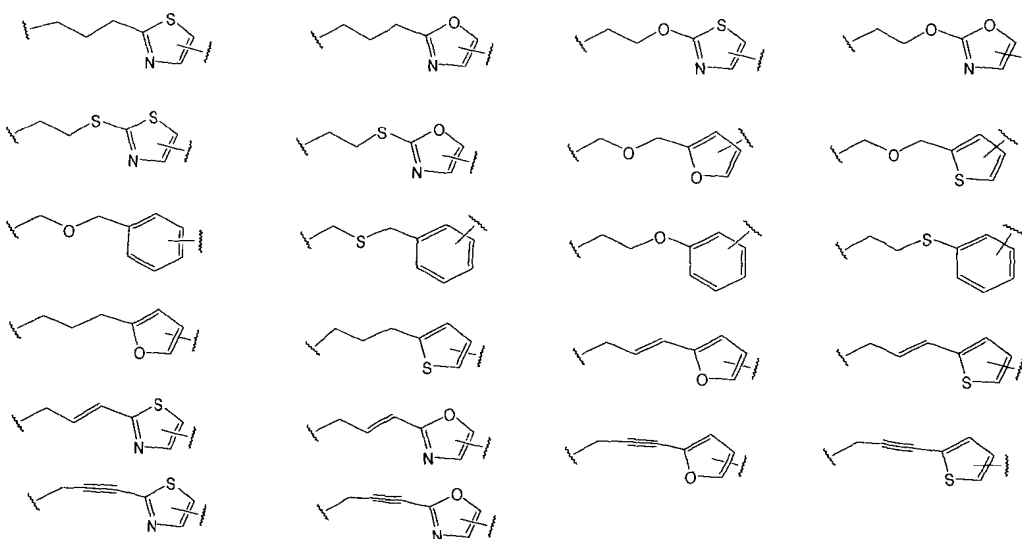


Em outra concretização, A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é $-(CH_2)_2-Ph-$ no qual um $-CH_2-$ pode ser substituído com S ou O.

Em outra concretização, A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é $-(CH_2)_2-Ph-$.

Em uma concretização, Ar é tienila.

Em outras concretizações, A tem uma das seguintes estruturas.



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

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}-$.

Em outra concretização, A é $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}-$.

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

5

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

Em outra concretização, A é $-(\text{CH}_2)_6-$.

Em outra concretização, A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$.

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$.

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

10

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

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

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

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

15

interfenileno.

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, no qual mPh é *m*-interfenileno.

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

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}-$, no qual Ar é 2,5-

20

intertienileno.

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}-$, no qual Ar é 2,5-interfurileno.

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

Em outra concretização, A é (4-but-2-inilóxi)metila.

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

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

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

Em outra concretização, A é 3-(3-propilfenila).

Em outra concretização, A é 3-metilfenetila.

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

Em outra concretização, A é 4-fenetila.

10 Em outra concretização, A é 4-metóxi-butila.

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

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

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

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

15 Em outra concretização, A é 6-hexila.

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

Interarileno ou heterointerarileno se refere a um anel arila, ou sistema de anel, ou um anel heteroarila, ou sistema de anel que liga 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 substituído não tem substituintes outros do que as duas partes da molécula que ele se liga. Interarileno ou heterointerarileno substituído tem substituintes em adição às duas partes da molécula que ele liga.

25 Em uma concretização, Ar é interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno, e intertiazolileno substituídos ou não-substituídos. Em outra concretização, Ar é interfenileno (Ph). Em outra concretização, A é $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph}$ -. Conquanto não pretendendo limitar o escopo da invenção em qualquer modo, os substituintes podem ter 4 ou menos átomos

30 pesados, no qual 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

substituente deve ser estável bastante para o composto ser útil conforme aqui descrito. 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 é ácido e a forma de sal é estável. Por exemplo, $-\text{OH}$ pode formar um sal de $-\text{O}^-\text{Na}^+$ ou CO_2H pode formar um sal de CO_2^-K^+ . Qualquer cátion do sal não é contado nos "4 ou átomos menos pesados." Desse modo, o substituinte pode ser

hidrocarbila tendo até 4 átomos de carbono, incluindo alquila até C_4 , alquenila, alquinila, e similares;

10 hidrocarbilóxi até C_3 ;

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

CF_3 ;

halo, tais como F, Cl, ou Br;

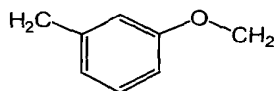
15 hidroxila;

NH_2 e grupos funcionais alquilamina até C_3 ;

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

20 Em uma concretização, A é $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ph-(CH}_2)_o-$ no qual a soma de m e o é 1, 2, ou 3, e no qual um CH_2 pode ser substituído com S ou O.

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

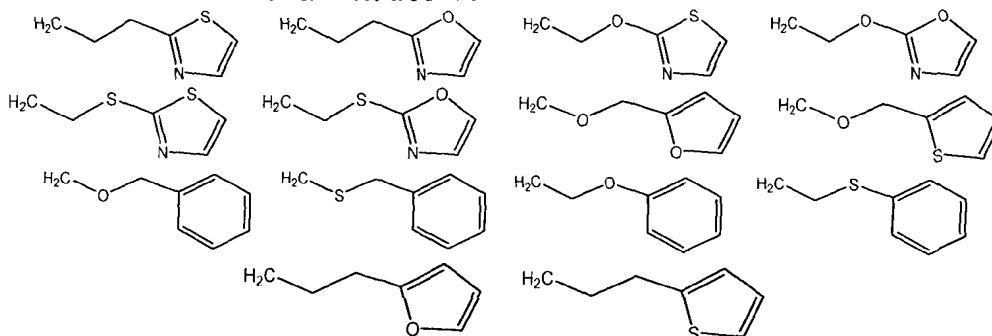


25 Em outra concretização, A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\square\text{C-(CH}_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos com S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$ no qual um CH_2 pode ser substituído com S ou O.

30 Em outra concretização, A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\square\text{C-(CH}_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos

idos com S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_2\text{-Ph-}$.

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



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

5 Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$.

Em outra concretização, A é $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$.

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

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

Em outra concretização, A é $-(\text{CH}_2)_6$.

10 Em outra concretização, A é *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$.

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{C}\square\text{C}-(\text{CH}_2)_3$.

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

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

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

15 Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$.

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

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, no qual Ph é interfenileno,.

20 Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, no qual mPh é *m*-interfenileno.

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

Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, no qual Ar é 2,5-intertienileno.

25 Em outra concretização, A é $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, no qual Ar é 2,5-interfurileno.

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

Em outra concretização, A é (4-but-2-inilóxi)metila.

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

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

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

5

Em outra concretização, A é 3-(3-propilfenila).

Em outra concretização, A é 3-metilfenetila.

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

Em outra concretização, A é 4-fenetila.

Em outra concretização, A é 4-metóxibutila.

10

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

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

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

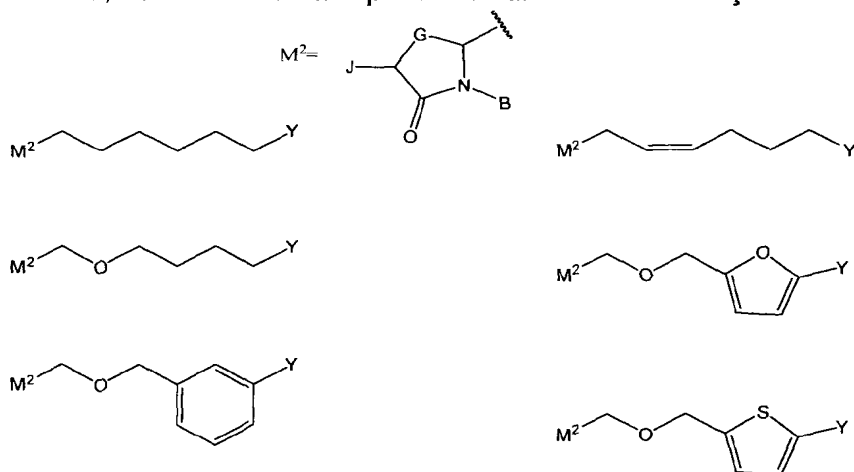
Em outra concretização, A é 5-(3-propil)tiofen-2-ila.

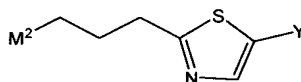
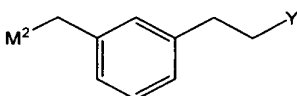
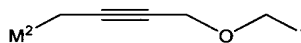
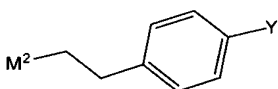
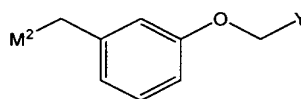
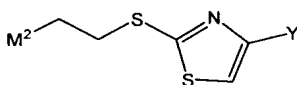
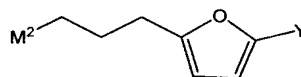
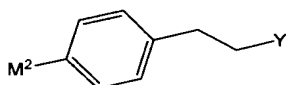
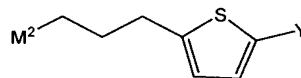
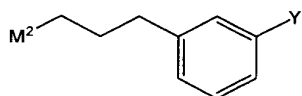
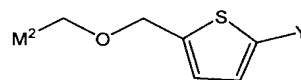
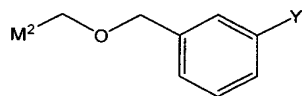
Em outra concretização, A é 6-hexila.

15

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

Os compostos de acordo com cada uma das estruturas representadas abaixo, e sais farmacologicamente aceitáveis destes, e pró-fármacos destes, são contemplados como concretizações individuais. Em outras palavras, cada estrutura representa uma concretização diferente.



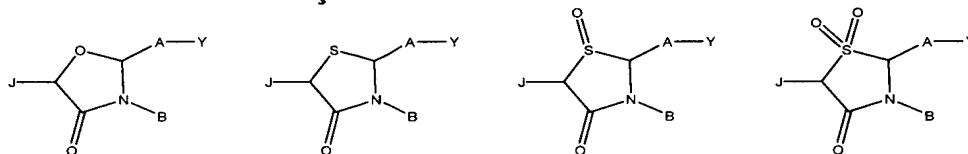


G é O, S, S=O, ou S(=O)₂.

Desse modo, cada uma das estruturas abaixo é contemplada.

Estas estruturas, ou sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas, ou pró-fármacos das mesmas, representam individualmente um composto que é

5 uma concretização aqui contemplada. Em outras palavras, cada estrutura representa uma concretização diferente.



J é H, halogênio, CF₃, ou C₁₋₆ alquila.

Em uma concretização, J é H.

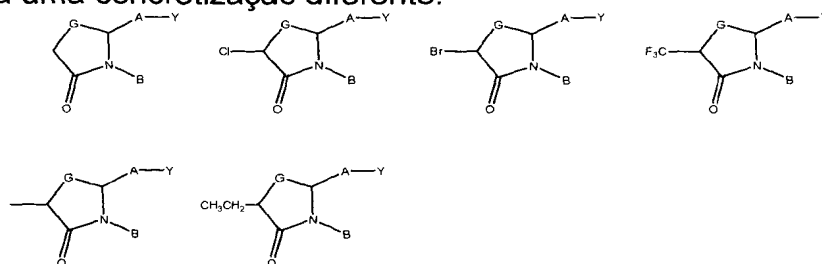
Em outra concretização, J é halogênio.

Em outra concretização, J é CF₃.

Em outra concretização, J é C₁₋₆ alquila.

Desse modo, cada uma das estruturas abaixo é contemplada. Estas estruturas, ou sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, ou pró-fármacos das mesmas, representam individualmente um composto que é uma concretização aqui contemplada. Em outras palavras, cada estrutura

5 representa uma concretização diferente.



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

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

10 Conquanto não pretendendo estar limitando, exemplos de heteroarila incluem tienila, piridinila, furila, benzotienila, benzofurila, imidizololila, indolila, e similares.

Arila ou heteroarila podem ser substituídas ou não-substituídas.

15 Um substituinte de arila ou heteroarila pode ter 20 átomos de não-hidrogênio cada um em qualquer combinação estável e tantos átomos de hidrogênio necessários, no qual os átomos de não-hidrogênio são C, N, O, S, P, F, Cl, Br, e/ou I em qualquer combinação estável. Contudo, o número total de átomos de não-hidrogênio em todos os substituintes combinados deve também ser 20 ou menos. Um substituinte deve ser suficientemente estável para o

20 composto, sal, ou pró-fármaco para 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 CO_2H pode formar um sal de CO_2^-K^+ . Desse

25 modo, conquanto não pretendendo limitar o escopo da invenção em qualquer modo, um substituinte pode ser:

hidrocarbila, isto é, uma porção consistindo em somente carbono

e hidrogênio, tais como alquila, alquenila, alquinila, e similares, incluindo hidrocarbila linear, ramificada ou cíclica, e combinações destas;

alquila é hidrocarbila não tendo duplas ou triplas ligações;

C₁₋₆ alquila é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono;

5 hidrocarbiloxi, significando O-hidrocarbila, tais como OCH₃, O-CH₂CH₃, O-ciclo-hexila, etc, até 19 átomos de carbono;

alcóxi é O-alquila;

C₁₋₆ alcóxi é alcóxi tendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono;

10 Outros substituintes de éter, tais como CH₂OCH₃, (CH₂)₂OCH(CH₃)₂, e similares;

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

hidroxihidrocarbila, significando hidrocarbila-oh, tais como CH₂OH, C(CH₃)₂OH, etc, até 19 átomos de carbono;

15 substituintes de nitrogênio tais como NO₂, CN, e similares, incluindo

amino, tais como NH₂, NH(CH₂CH₃OH), NHCH₃, e similares;

C₀₋₆ amino é amino tendo 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

20 substituintes de carbonila, tais como CO₂H, éster, amida, e similares;

halogênio, tais como cloro, flúor, bromo, e similares

fluorcarbila, tais como CF₃, CF₂CF₃, etc.;

substituintes de fósforo, tais como PO₃²⁻, e similares;

25 substituintes de enxofre, incluindo S-hidrocarbila, SH, SO₃H, SO₂-hidrocarbila, SO₃-hidrocarbila, e similares.

Arila ou heteroarila substituída pode ter tantos substituintes quanto anel ou sistema de anel suportarão, e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Desse modo, por exemplo, um anel arila ou um anel heteroarila pode ser substituído com cloro e metila; metila, OH, e F; CN, NO₂, e etila; e similares, incluindo qualquer substituinte ou combinação concebível à luz desta divulgação.

30

A arila substituída ou heteroarila substituída também inclui um sistema de anel bicíclico ou policíclico no qual um ou mais anéis são aromáticos, e um ou mais anéis não são. Por exemplo, indanonila, indanila, indanolila, tetralonila, e similares são arilas substituídas. Para este tipo de sistema de anel policíclico, um anel aromático ou heteroaromático, não um anel não-aromático, deve ser fixado ao restante da molécula, isto é, a parte da molécula que não é B. Em outras palavras, em qualquer estrutura representando B aqui, onde - é uma ligação, a ligação é uma ligação direta a um anel aromático.

- 10 Em uma concretização, B é arila ou heteroarila substituída.
 Em outra concretização, B é fenila substituída.
 Em outra concretização, B não tem átomos de halogênio.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-
 15 il)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-butil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-heptil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-hexil)fenila.
 20 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-pentil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-propil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(3-hidróxi-2-metilheptan-2-
 il)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(3-hidróxi-2-metiloctan-2-il)fenila.
 25 Em outra concretização, B é 1-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ila.
 Em outra concretização, B é 2,3-dihidro-1H-inden-5-ila.
 Em outra concretização, B é 3-(hidróxi(1-
 propilciclobutil)metil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilhexil)fenila.
 30 Em outra concretização, B é 4-(hidróxi(1-
 propilciclobutil)metil)fenila.
 Em outra concretização, B é 4-tert-butilfenila.

Em outra concretização, B é 4-hexilfenila.

Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-2-feniletíl)fenila.

Em outra concretização, B é 4-(1-hidróxi-3-fenilapropil)fenila.

Em outra concretização, B é 4-(1-hidroxiciclobutil)fenila.

5 Em outra concretização, B é 4-(2-ciclohexil-1-hidroxietil)fenila.

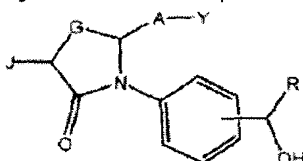
Em outra concretização, B é 4-(3-ciclohexil-1-hidroxipropil)fenila.

Em outra concretização, B é 4-(ciclohexila(hidróxi)metil)fenila.

Em outra concretização, B é 4-(ciclohexilmetil)fenila.

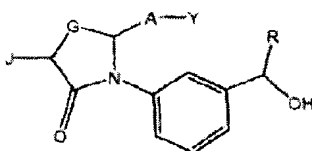
Em outra concretização, B é 4-(hidróxi(fenil)metil)fenila.

10 Outra concretização é um composto de acordo com a estrutura



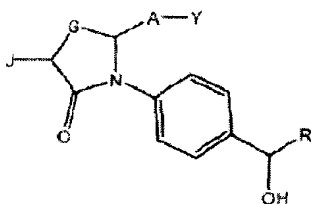
ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste, no qual R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Outra concretização é um composto de acordo com a estrutura



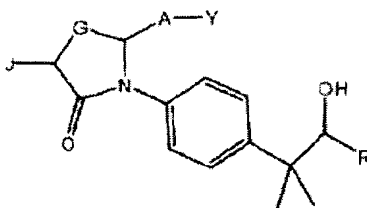
15 ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste, no qual R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Outra concretização é um composto de acordo com a estrutura



ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste, no qual R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Outra concretização é um composto de acordo com a estrutura



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

Hidrocarbila é uma porção consistindo em somente carbono e hidrogênio, e inclui, mas não está limitado a, alquila, alquenila, alquinila, e similares, e, em alguns casos, arila, e combinações destas.

Alquila é hidrocarbila tendo não duplas e triplas ligações, incluindo:

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, tert-butila, etc), isômeros de pentila ramificados (isto é, isopentila, etc), isômeros de hexila ramificados, e fragmentos de alquila ramificados;

cicloalquila, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, ciclo-heptila, etc; e

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

C₁₋₆ alquila é alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5, ou 6 átomos de carbono.

Alquenila é hidrocarbila tendo uma ou mais duplas ligações incluindo

alquenila linear, alquenila ramificada, alquenila cíclica, e combinações destas em analogia à alquila.

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

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

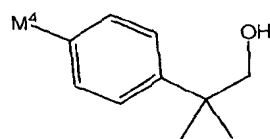
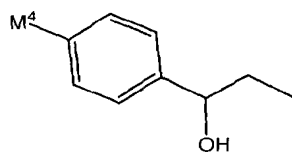
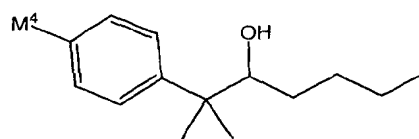
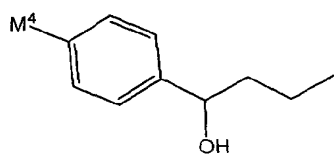
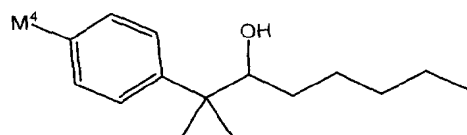
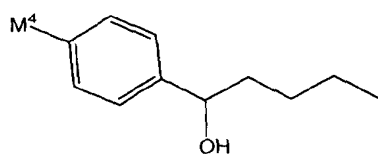
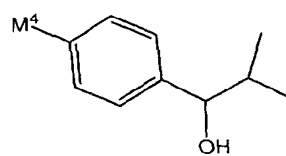
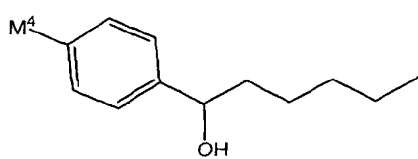
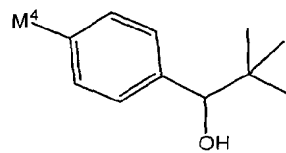
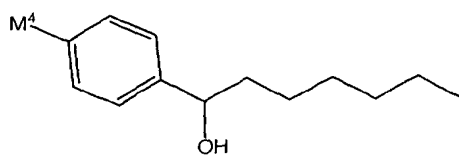
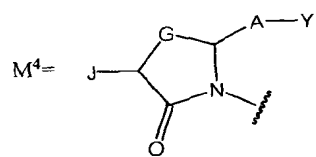
5 Arilalquila é alquila que é substituída com arila. Em outras palavras, alquila liga arila à parte restante da molécula. Exemplos são $-\text{CH}_2\text{-Fenila}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Fenila}$, e similares. Arilalquila pode ou não pode ser hidrocarbila, dependendo se a porção arila tem substituintes com heteroátomos.

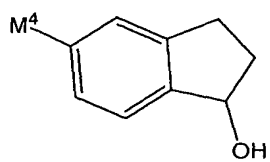
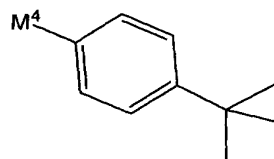
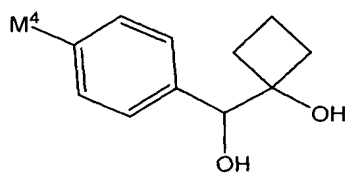
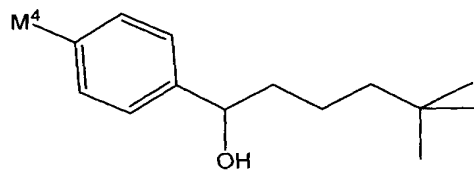
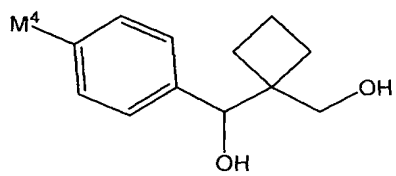
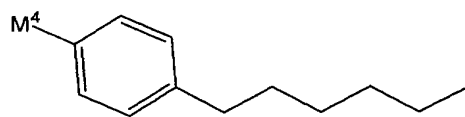
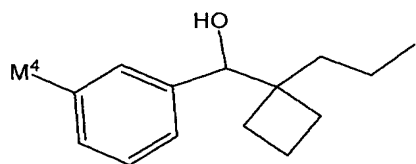
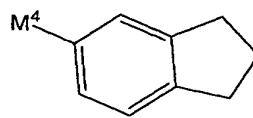
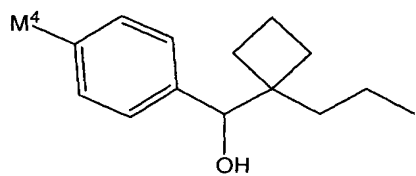
10 Dienos ou polienos não-conjugados têm uma ou mais duplas ligações que não são conjugadas. Eles podem ser lineares, ramificados, ou cíclicos, ou uma combinação destes.

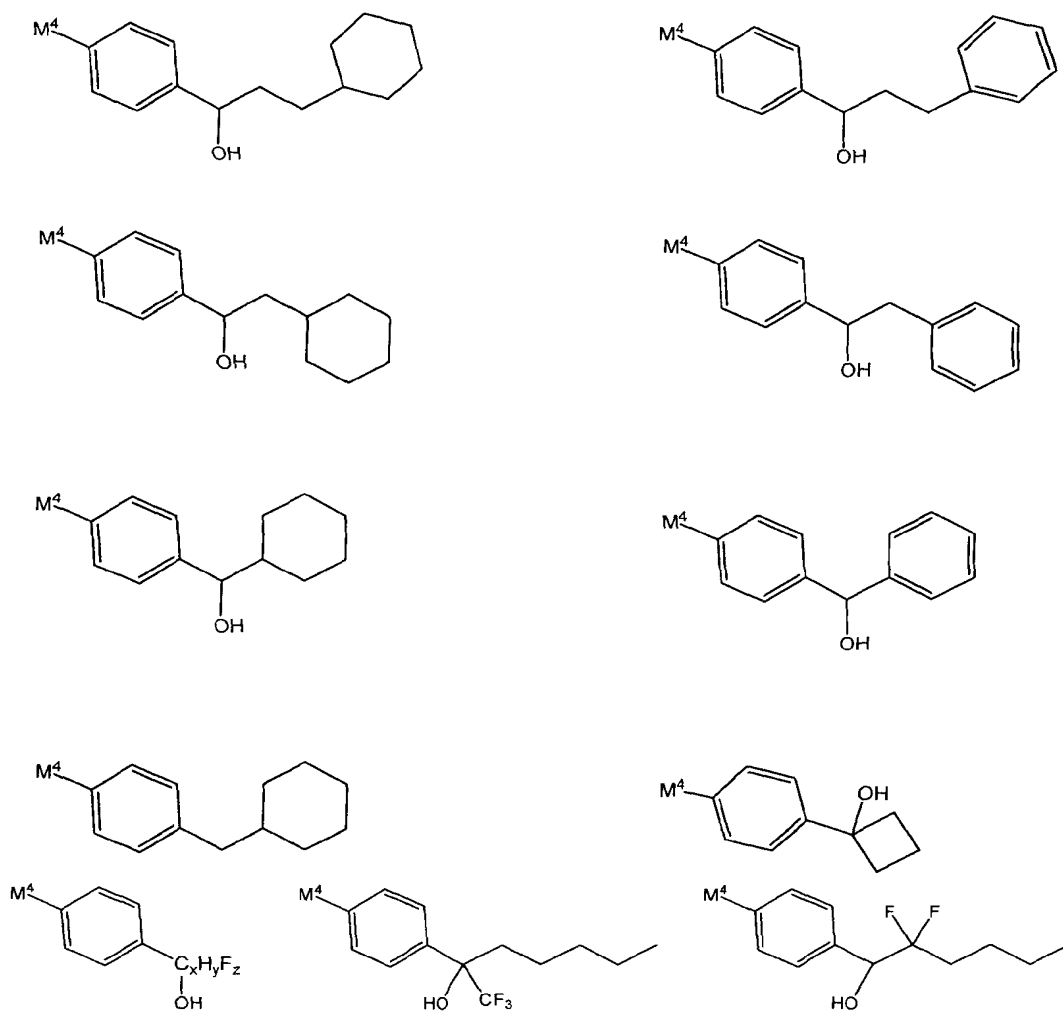
Combinações dos acima são também possíveis.

Desse modo, cada uma das estruturas abaixo é contemplada.

15 Estas estruturas, ou sais farmaceuticamente aceitáveis das mesmas, ou pró-fármacos das mesmas, representam individualmente um composto que é uma concretização aqui contemplada. Em outras palavras, cada estrutura representa uma concretização diferente.







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

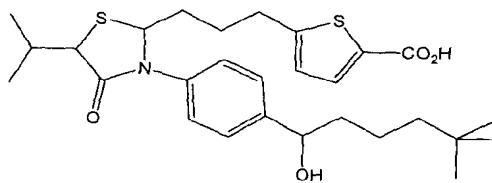
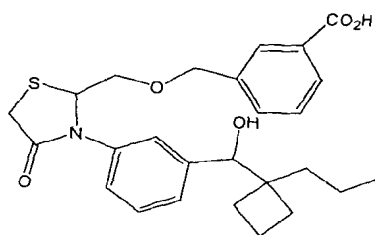
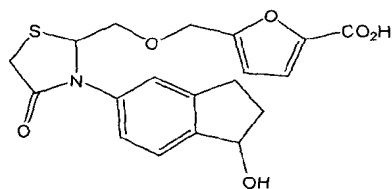
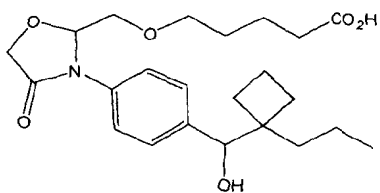
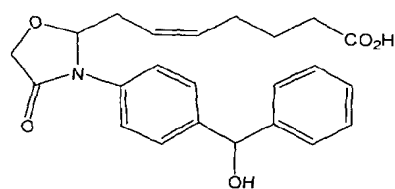
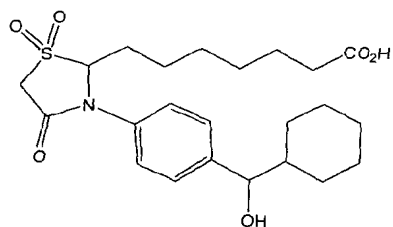
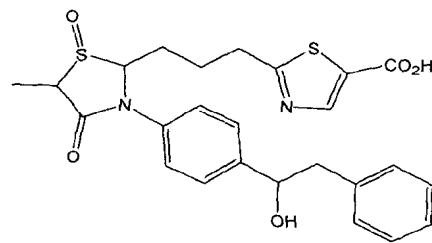
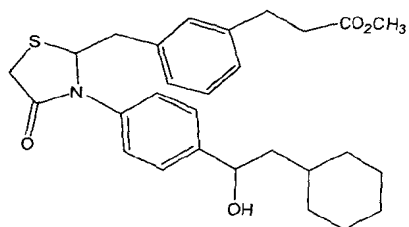
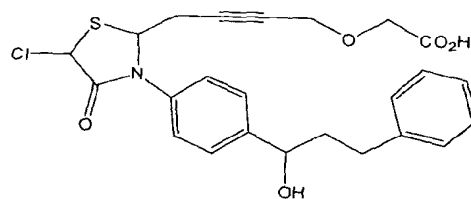
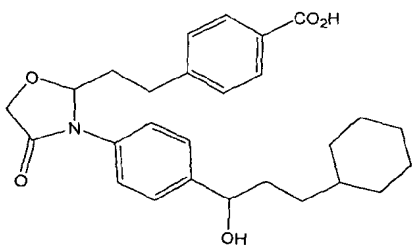
Em uma concretização, x é 5 e $y + z$ é 11.

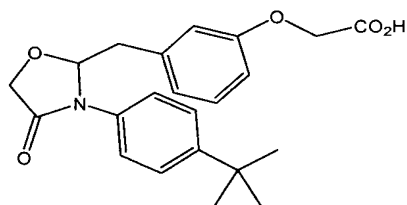
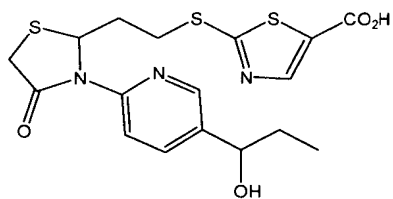
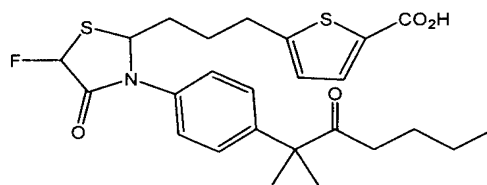
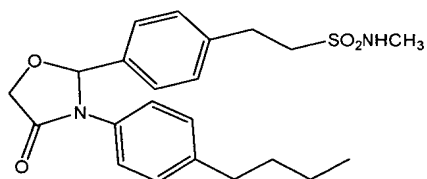
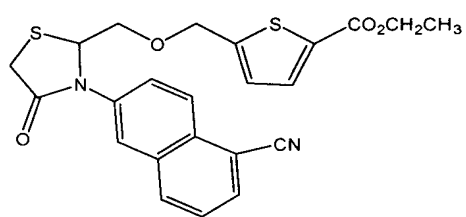
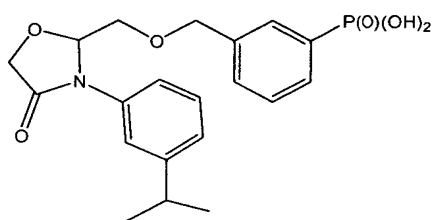
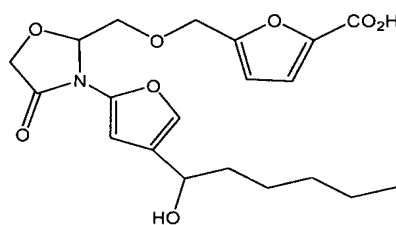
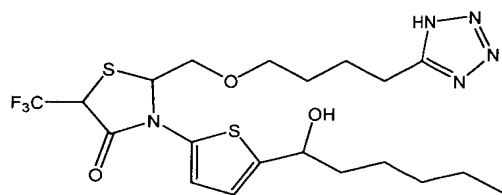
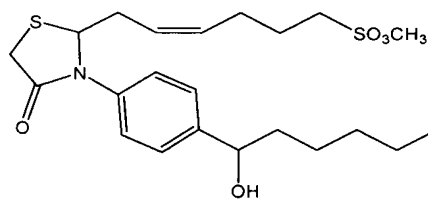
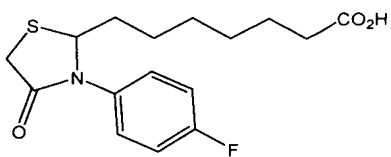
Em outra concretização, x é 6 e $y + z$ é 13.

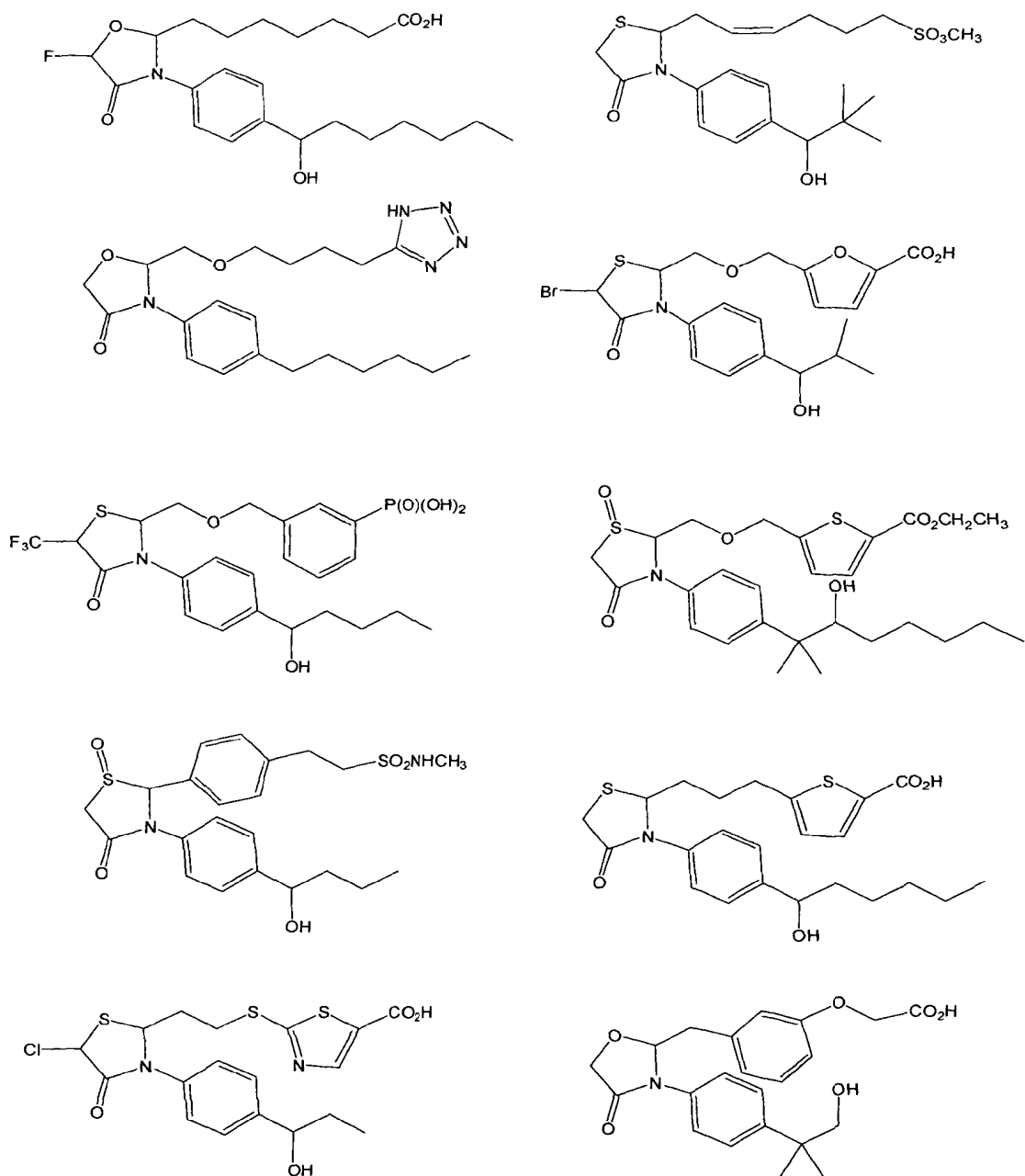
Em outra concretização, x é 7 e $y + z$ é 15.

5

Exemplos hipotéticos de compostos úteis são mostrados abaixo.



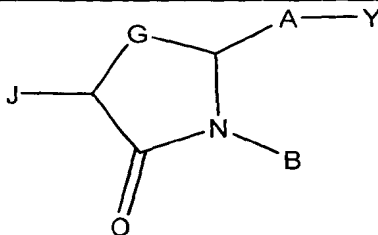




Exemplos de compostos:

Os seguintes são exemplos hipotéticos de compostos úteis:

Exemplo 1 do composto. Um composto tendo a estrutura



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um pró-fármaco do mesmo;

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

A é $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, ou $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ no qual Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e no qual 1 $-CH_2-$ pode ser substituído por S ou O, e 1 $-CH_2-CH_2-$ pode ser substituído por $-CH=CH-$ ou $-C\equiv C-$;

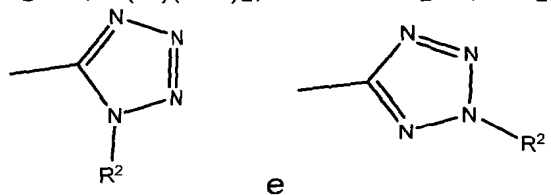
G é O, S, S=O, ou S(=O)₂;

J é H, halogênio, CF₃; ou C₁₋₆ alquila; e

B é arila ou heteroarila.

15 Exemplo 2 do composto.

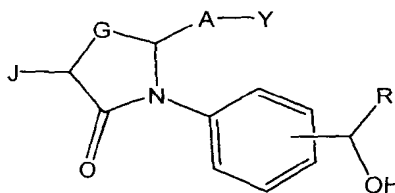
O composto de acordo com o exemplo 1 do composto, no qual Y é selecionado de CO₂R², CON(R²)₂, CON(OR²)R², CON(CH₂CH₂OH)₂, CONH(CH₂CH₂OH), CH₂OH, P(O)(OH)₂, CONHSO₂R², SO₂N(R²)₂, SO₂NHR²,



no qual R² é independentemente H, C₁-C₆ alquila, fenila não-substituída, ou bifenila não-substituída.

Exemplo 3 do Composto. O composto de acordo com o composto exemplo 1 ou 2 no qual B é fenila substituída.

Exemplo 4 do Composto. O composto de acordo com o composto exemplo 1 ou 2 tendo a estrutura



25 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um pró-fármaco do

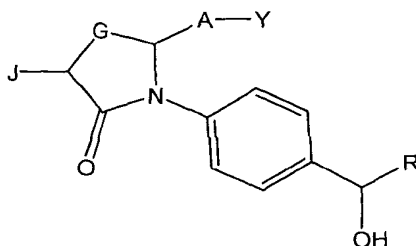
mesmo;

no qual R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Exemplo 5 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 4 do composto no qual R é alquila.

5 Exemplo 6 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 4 do composto no qual R é arilalquila.

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



10 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um pró-fármaco do mesmo;

no qual R é hidrogênio ou C₁₋₁₀ hidrocarbila.

Exemplo 8 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é (3-metilfenóxi)metila.

15 Exemplo 9 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é (4-but-2-inilóxi)metila.

Exemplo 10 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 2-(2-etiltio)tiazol-4-ila.

20 Exemplo 11 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 2-(3-propila)tiazol-5-ila.

Exemplo 12 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 3-(metóximetila)fenila.

Exemplo 13 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 3-(3-propilfenila).

25 Exemplo 14 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 3-metilfenetila.

Exemplo 15 do Composto. O composto de acordo com o exem-

plou 1 ou 2 do composto no qual A é 4-(2-etila)fenila.

Exemplo 16 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 4-fenetila.

5 Exemplo 17 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 4-metóxibutila.

Exemplo 18 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 5-(metóximetila)furan-2-ila .

Exemplo 19 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 5-(metóximetila)tiofen-2-ila.

10 Exemplo 20 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 5-(3-propila)furan-2-ila.

Exemplo 21 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 5-(3-propila)tiofen-2-ila.

15 Exemplo 22 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é 6-hexila.

Exemplo 23 do Composto. O composto de acordo com o exemplo 1 ou 2 do composto no qual A é (Z)-6-hex-4-enila.

20 Exemplo 24 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidróxi-2,2-dimetilpropila)fenila.

Exemplo 25 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropan-2-ila)fenila.

25 Exemplo 26 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidróxi-2-metilpropilal)fenila.

Exemplo 27 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidroxibutila)fenila.

30 Exemplo 28 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidroxiheptila)fenila.

Exemplo 29 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidroxihexila)fenila.

5 Exemplo 30 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidroxipentila)fenila.

Exemplo 31 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidroxipropila)fenila.

10 Exemplo 32 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(3-hidróxi-2-metilheptan-2-ila)fenila.

15 Exemplo 33 do Composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(3-hidróxi-2-metiloctan-2-ila)fenila.

Exemplo 34 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 1-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ila.

20 Exemplo 35 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 2,3-dihidro-1H-inden-5-ila.

Exemplo 36 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 3-(hidróxi(1-propilciclobutila)metila)fenila.

25 Exemplo 37 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidróxi-5,5-dimetilhexila)fenila.

30 Exemplo 38 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(hidróxi(1-propilciclobutila)metila)fenila.

Exemplo 39 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-terc-butilfenila.

Exemplo 40 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-hexilfenila.

Exemplo 41 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidróxi-2-feniletil)fenila.

Exemplo 42 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidróxi-3-fenilpropil)fenila.

Exemplo 43 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(1-hidroxiciclobutila)fenila.

Exemplo 44 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(2-ciclohexila-1-hidroxietila)fenila.

Exemplo 45 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(3-ciclohexila-1-hidroxipropila)fenila.

Exemplo 46 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(ciclohexila(hidróxi)metila)fenila.

Exemplo 47 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(ciclohexilmetila)fenila.

Exemplo 48 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, 2, e 8-23 do composto no qual B é 4-(hidróxi(fenila)metila)fenila. Composto

Exemplo 49 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual G é O.

Exemplo 50 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual G é S.

Exemplo 51 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual G é S=O.

Exemplo 52 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplo 1 a 48 do composto no qual G é $S(=O)_2$.

Exemplo 53 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual J é hidrogênio.

5 Exemplo 54 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual J é F.

Exemplo 55 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual J é Cl.

10 Exemplo 56 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual J é metóxi.

Exemplo 57 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 48 do composto no qual J é metila.

15 Exemplo 58 do composto. O composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1, e 24 a 57 do composto no qual A é $-CH_2CH_2A^1-$ ou $-CH_2OA^1-$, no qual A^1 é linear C_4H_8 , C_3H_6O , ou C_3C_6S ; $-CH_2-Ar-$; $-O-Ar-$; $-S-Ar-$; $-Ar-CH_2-$; $-Ar-O-$; $-Ar-S-$, ou Ar; com a condição que A não contém $-O-O-$, $-S-O-$, ou $O-S$.

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

Exemplo da Composição:

Uma composição compreendendo um composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 58 do composto, no qual referida composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

25 Exemplos de Medicamento:

Uso de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 58 do composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

30 Uso de um composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 58 do composto na fabricação de um medicamento para o tratamento de calvície em uma pessoa.

Um medicamento compreendendo um composto de acordo com

qualquer um dos exemplos 1 a 58 do composto, no qual a referida composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

Exemplo de Método:

Um método compreendendo administrar um composto de acordo com qualquer um dos exemplos 1 a 58 do composto 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 1 a 58 do composto, um recipiente, e instruções para administração de referida composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

Um versado na técnica compreende o significado da estequiometria associada às características estruturais de cunha incubada/cunha sólida. Por exemplo, um livro texto de química orgânica introdutória (Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) cita "uma cunha indica uma ligação proveniente do plano do papel em direção ao observador" e a cunha incubada, indicada como uma "linha tracejada", "representa uma ligação que se afasta do observador."

A menos que de outro modo indicado, uma estrutura mostrada aqui é pretendida incluir qualquer estereoisômero ou mistura deste dos compostos da estrutura.

Para a proposta desta divulgação, "tratar", "tratando," ou "tratamento" se referem ao uso de um composto, composição, agente terapeuticamente ativo, ou fármaco na diagnose, cura, abrandamento, tratamento ou prevenção de doença, ou outra condição indesejável.

Um "sal farmacologicamente aceitável" é qualquer sal que retém a atividade do composto original, e não concede quaisquer efeitos nocivos ou adverso adicionais no indivíduo ao qual é administrado, e no contexto no qual é administrado, comparado ao composto original. Um sal farmacologicamente aceitável também se refere a qualquer sal que se forma in vivo como um resultado de administração de um ácido, outro sal, ou um pró-fármaco que é convertido em 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. Os sais orgânicos
5 podem ser produzidos com aminas, particularmente sais de amônia, tais como mono, di e trialkilaminas, ou etanol aminas. Os sais podem também ser formados de cafeína, trometamina e moléculas similares. Ácido clorídrico, ou algum outro ácido farmacologicamente aceitável, pode formar um sal com um composto que inclui um grupo básico, tal como uma amina ou um
10 anel piridina.

Um "pró-fármaco" é um composto que é convertido em um composto terapêuticamente ativo após administração, e o termo deve ser interpretado conforme amplamente aqui conforme é geralmente compreendido na técnica. Conquanto não pretendendo limitar o escopo da invenção, conversão pode ocorrer por hidrólise de um grupo éster, ou algum outro grupo
15 biologicamente instável. Geralmente, mas não necessariamente, um pró-fármaco é inativo ou menos ativo do que o composto terapêuticamente ativo ao qual ele é convertido. Pró-fármacos de éster dos compostos aqui divulgados são especificamente contemplados. Um éster pode ser derivado de um
20 ácido carboxílico de C1 (isto é, o ácido carboxílico terminal de uma prostaglandina natural), ou um éster pode ser derivado de um grupo funcional de ácido carboxílico em outra parte da molécula, tal como em um anel fenila. Conquanto não pretendendo ser limitante, um éster pode ser um éster de
25 alquila, um éster de arila, ou um éster de heteroarila. O termo alquila tem um significado geralmente compreendido por aqueles versados na técnica, e se refere a porções alquila linear, ramificada ou cíclica. Tais ésteres de C₁₋₆ alquila são particularmente úteis, onde parte da alquila do éster tem de 1 a 6 átomos de carbono, e inclui, mas não está limitada a, metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *iso*-butila, *t*-butila, isômeros de pentila, isôme-
30 ros de hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, e combinações destes tendo de 1-6 átomos de carbono, etc.

Aqueles versados na técnica compreenderão prontamente que

para administração ou para a fabricação de medicamentos, os compostos aqui divulgados podem ser misturados com excipientes farmacologicamente aceitáveis que por si são bem conhecidos na técnica. Especificamente, um droga para ser administrado sistemicamente, ele pode ser preparado como um pó, pílula, comprimido ou similares, ou como uma solução, emulsão, suspensão, aerossol, xarope ou elixir adequado para administração oral ou parenteral, ou inalação.

Para formas de dosagem sólida ou medicamentos, veículos 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, sucrose e carbonato de magnésio. As formas de dosagem sólidas podem ser não-revestidas, ou elas podem ser revestidas por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e, desse modo, proporcionar uma ação sustentada sobre um período mais longo. Por exemplo, um material de retardo de tempo, tais como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, pode ser empregado. Eles podem também serem revestidos pela técnica descrita nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para liberação de controle. Formas de dosagem farmacologicamente administráveis podem, por exemplo, compreender uma solução ou suspensão de um ou mais compostos atualmente úteis, e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo, tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, etanol e similares, para formar, desse modo, uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode também conter quantidades menores de substâncias auxiliares não-tóxicas, tais como agentes de umedecimento ou emulsificação, agentes de tamponamento de pH, e similares. Exemplos típicos de tais agentes auxiliares são acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sódio, oleato de trietanolamina, etc. Métodos atuais de preparação de tais formas de dosagens são conhecidos, ou serão aparentes àqueles versados na técnica no assunto; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Com-

pany, Easton, Pa., 16ª Edição, 1980. A composição da formulação a ser administrada, em qualquer caso, contém uma quantidade de um ou mais compostos atualmente úteis em uma quantidade efetiva para proporcionar o efeito terapêutico desejado.

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

15 A quantidade do composto ou compostos atualmente úteis administrados é dependente do efeito terapêutico ou efeitos desejados, no mamífero específico sendo tratado, na severidade e natureza da condição do mamífero, na maneira de administração, na potência e farmacodinâmicas do composto ou compostos particulares empregados, e no julgamento do
20 médico que prescreve. A dosagem terapeuticamente eficaz do composto ou compostos atualmente 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 tal que ele possa ser administrado topicamente ao olho. O conforto deve ser maximizado o máximo possível, embora, as vezes, considerações de formulação
25 (por exemplo, estabilidade de droga) possam necessitar menos do que conforto ótimo. No caso que o conforto não possa ser maximizado, o líquido deve ser formulado tal que o líquido seja tolerável ao paciente para uso tópico oftálmico. Adicionalmente, um líquido oftalmicamente aceitável deve, ou ser
30 acondicionado para uso simples, ou conter um conservante para impedir contaminação sobre usos múltiplos.

Para aplicação oftálmica, soluções ou medicamentos são fre-

quentemente preparados usando-se solução salina fisiológica como um veículo maior. Soluções oftálmicas devem preferivelmente ser mantidas a um pH confortável com um sistema de tampão apropriado. As formulações podem também conter conservantes farmacologicamente aceitáveis, estabilizadores e tensoativos.

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. Do mesmo modo, vários veículos úteis podem ser usados nas preparações oftálmicas da presente invenção. Estes veículos incluem, mas não estão limitados a, álcool polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulose, poloxâmeros, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, e água purificada.

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 qualquer outro ajustador de tonicidade oftalmicamente aceitável.

Vários tampões e meios para ajustar o pH podem ser usados considerando-se que a preparação resultante é oftalmicamente aceitável. Conseqüentemente, tampões incluem tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato e tampões de borato. Ácidos ou bases podem ser usados para ajustar o pH destas formulações conforme necessário.

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

Outros componentes excipientes que podem ser incluídos nas preparações oftálmicas são agentes de quelatação. Um agente de quelatação útil é edetato dissódico, embora outros agentes de quelatação possam também serem usados no lugar, ou em conjunto com o mesmo.

Os ingredientes são usualmente usados nas seguintes quantidades:

	<u>Ingrediente</u>	<u>Quantidade (% p/v)</u>
	Ingrediente ativo	cerca de 0,001-5
	Conservante	0-0,10
	Veículo	0-40
5	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
10	Água purificada	conforme necessário para produzir 100%

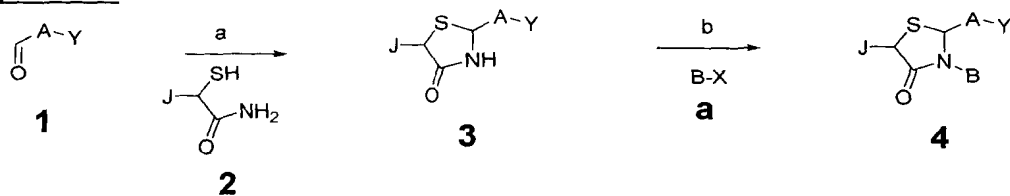
Para uso tópico, cremes, unguentos, géis, soluções ou suspensões, etc., contendo o composto aqui divulgado são empregados. As formulações tópicas podem geralmente ser compreendidas de um veículo farmacêutico, co-solvente, emulsificador, intensificador de penetração, sistema de conservante, e emoliente.

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

Para tratamento de doenças que afetam o olho incluindo glaucoma, estes compostos podem ser administrados topicamente, periocularmente, intraocularmente, ou por qualquer outro meio efetivo conhecido na técnica.

Métodos Sintéticos

Esquema 1



25

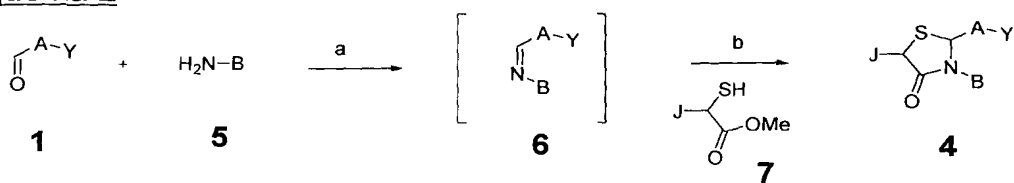
(a) 2, p-TsOH, benzeno, refluxo; (b) catálise de Pd ou Cu, a.

Conquanto existam muitos modos dos compostos aqui divulgados, uma síntese exemplar pode começar com aldeído 1 (ver Esquema 1). Aldeídos, tal como 1, são comercialmente disponíveis, ou podem ser produ-

zidos de acordo com os procedimentos publicados na literatura (por exemplo, 4-(3-oxopropila)benzoato de metila [comercialmente disponível, ou pelos procedimentos de Varma e Gordon, US 4.711.900], 5-(4-oxobutil)tiofene-2-carboxilato de metila [Cragoe, et al. US 4.225.609], e 8-oxooctanoato de metila [Rappoport e Volcheck *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2451, ou por esterificação e oxidação de ácido 8-hidroxiocetanóico] comercialmente disponível).

A condensação de 1 com mercaptoacetamida 2 proporciona tiazolidinona 3 empregando o procedimento de Bicking et al. (*J. Med. Chem.* 1983, 26, 342-348). O intermediário 3 é em seguida arilado em nitrogênio de acordo com o procedimento catalisado por cobre de Buchwald (*Org. Lett.* 2000, 2, 1101-1104), ou procedimento catalisado por paládio (*J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421-7428) usando-se uma ampla variedade de bromofenila substituída e outros compostos bromoarila a para dar composto 4. Os haloarenos a são ou comercialmente disponíveis, ou podem ser produzidos de acordo com os procedimentos publicados na literatura. Por exemplo, o Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 11/009.298, depositado em 10 de dezembro de 2004, e Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos 60/742.779, depositado em 6 de dezembro de 2005, ambos dos quais sendo expressamente incorporados aqui por referência, descrevem métodos de produção de um número de compostos bromofenila substituídos úteis. Estes procedimentos podem também ser prontamente adaptados a outros compostos bromoarila, tais como bromotienila substituída, bromofurila substituída, bromopiridinila substituída, bromonaftila substituída, bromobenzotienila substituída, e similares. O composto 4 pode ser o composto-alvo, ou pode requerer desproteção(ões) e/ou funcionalização (dependendo da natureza de B e Y) para chegar ao composto-alvo.

Esquema 2

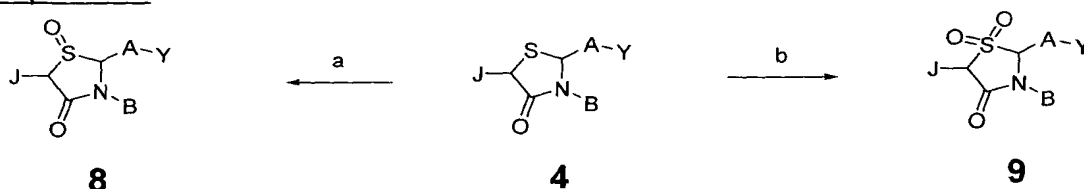


(a) tolueno, refluxo; (b) 7, Et₃N, tolueno, refluxo.

Em outra rota hipotética para o composto 4, condensação de

aldeído 1 com anilina 5 proporciona intermediário 6 (ver Esquema 2). Este intermediário não é isolado, mas imediatamente tratado com tioglicolato de metila 7 para proporcionar o produto 4 pelo método de Bicking et al. Anilinas, tais como 5 são, ou comercialmente disponíveis, ou podem ser produzidas de acordo com haletos de arila de acordo reações de aminação publicadas em Buchwald-Hartwig (para revisões gerais, ver Jiang e Buchwald em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2ª ed.: de Meijere, A., Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004, p 699, e Hartwig em *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E. I., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 2002; Vol. 1, p 1051; especificamente para síntese de anilina primária, ver Shen e Hartwig: *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 10028-10029, e referências nestes).

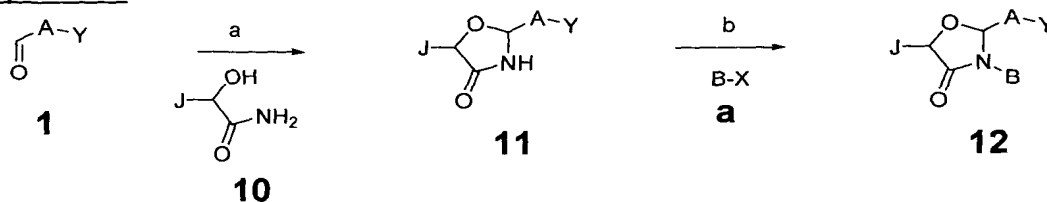
Esquema 3



(a) NaIO₄, EtOH, H₂O (b) 30% d H₂O₂, EtOH.

Variantes de sulfóxido e sulfona de composto 4 são consideradas (ver esquema 3). De acordo com os métodos de Smith, et al. (US 4.022.794), oxidação de 4 a sulfóxido 8 é efetuada com periodato, e oxidação de 4 (ou 8) a sulfona 9 é efetuada com peróxido de hidrogênio. Os compostos 8 e 9 podem ser o composto-alvo, ou podem requerer desproteção(ões) e/ou funcionalização (dependendo da natureza de B e Y) para chegar no composto-alvo.

Esquema 4

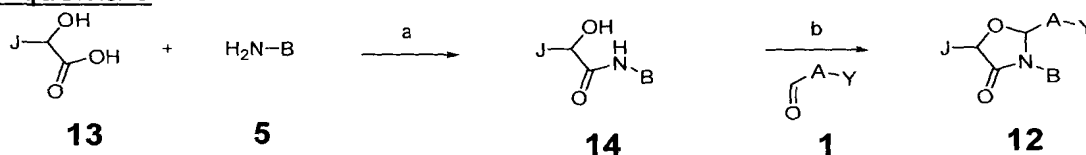


(a) 10, p-TsOH (cat), benzeno, refluxo; (b) catálise de Pd ou Cu, a.

Oxazolidinonas são também consideradas. Análogo ao esquema

1, condensação de aldeído 1 com hidroxiamida 10 proporciona oxazolidinona 11 (ver esquema 4) usando o método de Campbell e Jones, US 2.915.527. Arilação como antes proporciona N-aril oxazolidinona 12. O composto 12 pode ser o composto-alvo, ou pode requerer desproteção (ões) e/ou funcionalização (dependendo da natureza de B e Y) para chegar ao composto-alvo. Uma rota hipotética alternativa para o composto 12 é mostrada no esquema 5. Desse modo, condensação de anilina intermediária 5 com ácido glicólico 13 proporciona amido álcool 14 usando o método de Kametani, et al., *Yakugaku Zasshi* 1981, 101, 336-344. Ciclização de 14 com aldeído 1 de acordo com o método de Kametani et al. em seguida proporciona o composto desejado 12.

Esquema 5

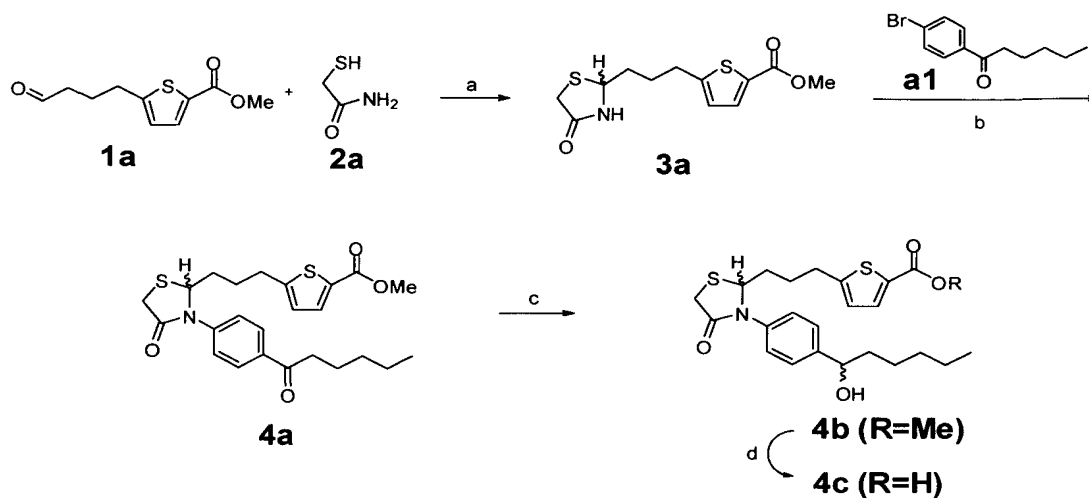


(a) temperatura alta, pura; (b) 1, p-TsOH (cat.), xileno, refluxo.

Os derivados de glicolato aqui descritos (2, 7, 10 e 13) onde J = H são todos disponíveis de fontes comerciais. Numerosos análogos de 7 e 13 onde J = alquila são também comercialmente disponíveis, e são considerados para servir como precursores aos outros materiais de partida de glicolato por técnicas-padrão conhecidas na técnica. É também considerado que análogos de compostos 4, 8, 9 e 12 onde J = H podem servir como precursores para compostos onde J = alquila ou halogênio usando-se técnicas conhecidas na técnica (fluorinação de um análogo de tiazolidinona, por exemplo, ver *J. Org. Chem.* 1992, 57, 3755; alquilação de um análogo de tiazolidinona, por exemplo, ver *Pol. J. Chem.* 2001, 75, 1847-1852).

Os métodos sintéticos aqui descritos acima devem necessariamente resultar na preparação de misturas racêmicas de produtos finais. Os isômeros individuais podem ser obtidos, por exemplo, por uma técnica de resolução (por exemplo, ver Bicking et al.), ou por técnicas de cromatografia quiral.

Esquema 6



(a) *p*-TsOH, tolueno, refluxo; (b) a1, Pd₂(dba)₃, Xantfos, Cs₂CO₃, dioxano, refluxo; (c) NaBH₄, MeOH, CH₂Cl₂; (d) LiOH (aq.), THF.

Exemplo 1

ácido 5-(3-(3-(4-(1-hidróxi-hexil)fenil)-4-oxo-tiazolidin-2-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (4c)

Etapa 1. Condensação de 1a e 2a para dar 3a

5 Uma mistura de 5-(4-oxobutila)tiofeno-2-carboxilato de metila (1a, ver Cragoe, et al. US 4.225.609; também preparada por oxidação de Swern do álcool correspondente preparado conforme descrito por Shih, C., et. al. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 1109-1116; 5.3 g, 25,0 mmols) e 2-mercaptoacetamida (2a, 6,76 g, 74,2 mmols) em tolueno (50 mL) foi re-

10 escoado em um frasco ajustado com sifão Dean-Stark. Monohidrato de ácido *p*-toluenosulfônico (3,8 g, 20,0 mmol) foi adicionado porção a porção por várias horas. Após um total de 5 horas em refluxo, a mistura foi resfriada e a camada de tolueno foi decantada. Tolueno adicional (50 mL) foi usado para lavar o restante oleoso e, em seguida, foi decantado. A fase orgânica combi-

15 nada foi lavada com água (2x100 mL), NaHCO₃ aquoso saturado (100 mL), água (100 mL) e salmoura (100 mL), em seguida filtrada através de filtro de papel e concentrada em vácuo para proporcionar 1,7 g de produto bruto. Purificação do resíduo em sílica (hexano → EtOAc, gradiente) proporcionou 1,08 g de tiazolidinona 3a. Este produto foi recristalizado de MeOH quente (3

20 mL) para proporcionar 800 mg de 3a (11%).

Etapa 2. Arilação de 3a com a1 para dar 4a

Pd₂(dba)₃ (41 mg, 0,045 mmol), Xantfos (77 mg, 0,133 mmol) e Cs₂CO₃ (428 mg, 1,31 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de 3a (314 mg, 1,10 mmol) e a1 (ver Borman, et al., Publicação de Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2005/0209336, incorporada por referência aqui; 255 mg, 1,00 mmol) em 1,4-dioxano (7,1 mL). O frasco foi ajustado com um condensador de refluxo, evacuado e re-enchido com nitrogênio (5x), em seguida aquecido em refluxo. Após 3 dias, a reação foi resfriada, diluída com EtOAc (50 mL) e filtrada através de celite, e lavada com excesso de EtOAc. O filtrado de EtOAc foi concentrado em vácuo. O resíduo bruto foi purificado em 40 g de sílica-gel (hexanos → EtOAc, gradiente) para proporcionar 56 mg (12%) de 4a.

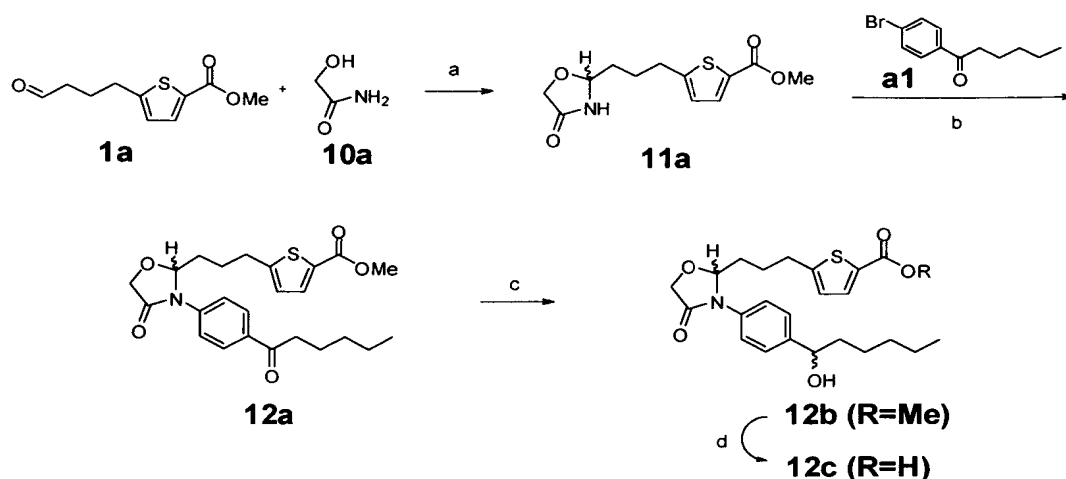
Etapa 3. Redução de 4a para dar 4b

Boro-hidreto de sódio (7 mg, 0,19 mmol) foi adicionado a uma solução de 4a (55 mg, 0,12 mmol) em MeOH (0,30 mL) e CH₂Cl₂ (0,30 mL). Após 18 horas à temperatura ambiente, a reação foi extinguida com HCl a 1 N (5 mL) e extraída com EtOAc (3x20 mL). A fase orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi purificado em 12 g de sílica-gel (hexanos → EtOAc, gradiente) para proporcionar 9 mg (16%) de 4b.

Etapa 4. Saponificação de 4b para dar 4c

Hidróxido de lítio (0,10 mL de uma solução a 1,0 N em água, 0,10 mmol) foi adicionado a uma solução de 4b (9 mg, 0,019 mmol) em THF (0,19 mL). A mistura de reação foi aquecida a 40°C. Após 24 horas a 40°C, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e a mistura foi concentrada sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi diluído com água (0,2 mL), acidificado com 1 N a HCl (0,5 mL) e extraído com EtOAc (3x2 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (2 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 4 g de sílica-gel (CH₂Cl₂ □ 20% MeOH/CH₂Cl₂, gradiente) proporcionou 5 mg (57%) de 4c.

Esquema 7



(a) *p*-TsOH, tolueno, refluxo; (b) a1, Pd₂(dba)₃, Xantfos, Cs₂CO₃, dioxano, refluxo; (c) NaBH₄, MeOH, CH₂Cl₂; (d) LiOH (aq.), THF.

Exemplo 2

Ácido 5-(3-(3-(4-(1-hidróxi-hexil)fenil)-4-oxo-oxazolidin-2-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (12c)

Etapa 1. Condensação de 1a e 10a para dar 11a

5 Uma mistura de 1a (2,75 g, 13,0 mmols), 2-hidroxiacetamida (10a, 2,9 g, 38,6 mmols) e monohidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (250 mg, 1,3 mmol) em tolueno (20 mL) foi re-escoada em um frasco ajustado com um sifão Dean-Stark. Após 2 horas, a reação foi resfriada e repartida entre água (20 mL) e EtOAc (20 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com água (2x50 mL) e NH₄OH a 1 M (50 mL), filtrada através de filtro de papel e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo em sílica (hexano →
 10 EtOAc, gradiente) proporcionou 300 mg de oxazolidinona 11a (9%).

Etapa 2. Aрилаção de 11a com a1 para dar 12a

15 Pd₂(dba)₃ (41 mg, 0,045 mmol), Xantfos (77 mg, 0,133 mmol) e Cs₂CO₃ (428 mg, 1,31 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de 11a (297 mg, 1,10 mmol) e a1 (256 mg, 1,00 mmol) em 1,4-dioxano (7,1 mL). O frasco foi assentado com um condensador de refluxo, evacuado e re-enchido com nitrogênio (5x), em seguida aquecido em refluxo. Após 18 horas, a reação foi resfriada, diluída com EtOAc (50 mL) e filtrada através de celite, lavada com excesso de EtOAc. O filtrado de EtOAc foi
 20 concentrado em vácuo. O resíduo bruto foi purificado em 40 g de sílica-gel

(hexanos → 50% EtOAc/hexanos, gradiente) para proporcionar 363 mg (82%) de 12a como um sólido amarelo-pálido.

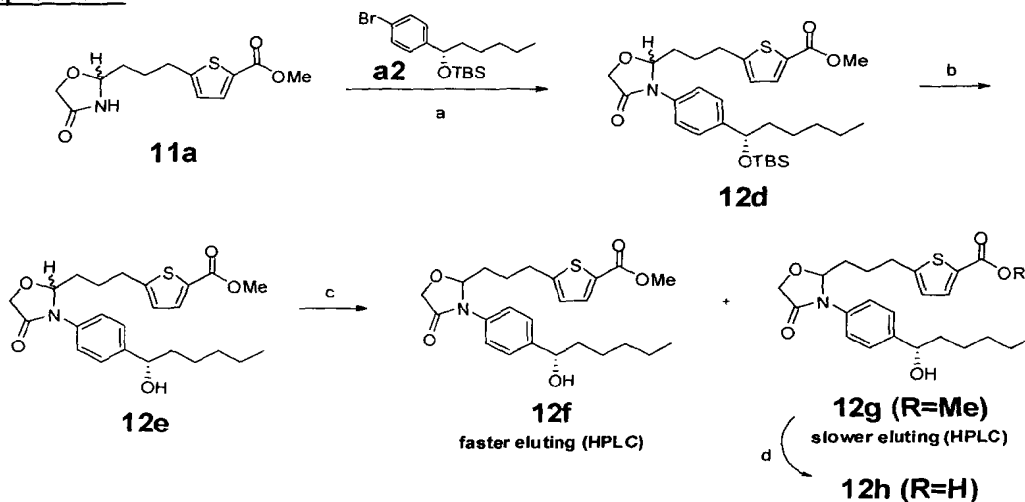
Etapa 3. Redução de 12a para dar 12b

Borohidreto de sódio (22 mg, 0,58 mmol) foi adicionado a uma
5 solução de 12a (130 mg, 0,29 mmol) em MeOH (0,75 mL) e CH₂Cl₂ (0,75 mL). Após 1 hora à temperatura ambiente, a reação foi extinguida com HCl a 1 N (5 mL) e extraída com EtOAc (3x25 mL). A fase orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi purificado em 12 g de sílica-gel (hexanos → EtOAc, gradiente) para proporcionar
10 130 mg (99%) de 12b.

Etapa 4. Saponificação de 12b para dar 12c

Hidróxido de lítio (0,72 mL de uma solução a 1,0 N em água, 0,72 mmol) foi adicionado a uma solução de 12b (64 mg, 0,14 mmol) em THF (0,72 mL). A mistura de reação foi aquecida a 40°C. Após 8 horas a
15 40°C, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e a mistura foi concentrada sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi diluído com água (2 mL), acidificado com HCl a 1N (2 mL) e extraído com EtOAc (3x10 mL). A fase orgânica combinada foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. Purificação do resíduo bruto por cromatografia em 4 g de sílica-gel (40% EtOAc/hexanos □ EtOAc, gradiente) proporcionou 5 mg (8%) de
20 12c.

Esquema 8



(a) CuI, MeN(H)CH₂CH₂N(H)Me, K₂CO₃, MeCN, refluxo; (b) HF-piridina, MeCN; (c) separação por HPLC; (d) esterase de fígado de coelho, pH 7,2 tampão, MeCN.

Exemplo 3

ácido 5-(3-(3-(4-((S)-1-hidróxi-hexil)fenil)-4-oxooxazolidin-2-il)propil)tiofeno-2-carboxílico (12h)

Etapa 1. Aрилаção de 11a com a2 para dar 12d

5 Carbonato de potássio (276 mg, 2,0 mmols), iodeto de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmol) e N,N'-dimetiletileno diamina (21,5 µL, 0,2 mmol) foram adicionados sequencialmente a uma solução de 11a (296 mg, 1,10 mmol) e a2 (ver Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos No. 60/894.369, depositado em 12 de março de 2007, incorporado aqui por referência, 371
10 mg, 1,0 mmol) em MeCN (2,5 mL). O frasco de reação foi assentado com um condensador de refluxo, a mistura foi desgaseificada com nitrogênio por evacuação/enchimento (5x), e em seguida aquecido em refluxo. Após 4 dias, a mistura foi resfriada, diluída com EtOAc e filtrada através de celite, lavando-se com excesso de EtOAc. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resí-
15 duo bruto foi purificado em 40 g de sílica (hexanos → EtOAc, gradiente) para proporcionar 33 mg (6%) de 12d.

Etapa 2. Desproteção de 12d para dar 12e

20 HF-piridina (100 µL) foi adicionada a uma solução de 12d (33 mg, 0,059 mmol) em MeCN (1,2 mL) a 0°C em um frasco de cintilação de plástico. Após 45 minutos a 0°C, a reação foi permitida aquecer à temperatura ambiente. Após 1 hora à temperatura ambiente, a reação foi resfriada extinguida com NaHCO₃ aquoso saturado (5 mL) e extraída com EtOAc (3x15 mL). A fase orgânica combinada foi sacada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo bruto foi purificado em 4 g de sílica (hexanos → EtOAc,
25 gradiente) para proporcionar 14 mg (53%) de 12e.

Etapa 3. Separação de HPLC de 12e para dar 12f e 12g

Os dois diastereômeros de 12e (14 mg) foram separados em um Waters 600 HPLC instrumento empregando um detector Waters 2996 PDA e uma coluna de sílica Phenomenex Luna 10µ prep (2) 1 coluna, 50 mm x 250

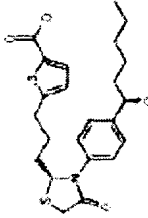
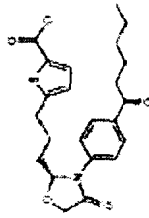
mm (p/no. 00G-4322-V0; s/no. 356757-1). Usando-se uma taxa de fluxo de 45 mL/min e 50% de EtOAc/Hex como o eluente, o primeiro diastereômero (12f, 6 mg) eluído a 87-96 minutos, e o segundo diastereômero (12g, 6 mg) eluído a 97-106 minutos.

5 Etapa 4. Saponificação de 12g para dar 12h

Esterase de fígado de coelho (5 mg) foi adicionada a uma mistura de 12g (6 mg, 0,013 mmol), MeCN (0,1 mL) e pH 7,2 tampão (2,0 mL). A mistura de reação foi agitada vigorosamente por 6 dias à temperatura ambiente, em seguida foi concentrada em vácuo. O resíduo foi suspenso em 10 CH₂Cl₂ e filtrado através de celite. O filtrado foi concentrado em vácuo para proporcionar 2,5 mg (43%) de 12h.

Teste *in vitro*

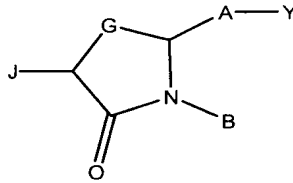
O Pedido de Patente dos Estados Unidos No. de Série 11/553.143, depositado em 26 de outubro de 2006, incorporado aqui por re- 15 ferência, descreve os métodos usados para obter dados *in vitro* na tabela abaixo.

Estrutura	Dados de EP2			Dados de EP4		Outros Receptores (EC50 em mM)					
	Flipr E50	cAMP EC50	KI	Flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
	4400	515	17469	>10000	1461	NA	NA	8324	NA	NA	NA
	8	0,06	14	NT	>10000	NA	NA	11	NA	NA	213

A descrição precedente detalha métodos e composições específicos que podem ser empregados para praticar a presente invenção, e representa o melhor modo contemplado. Contudo, é aparente para um versado na técnica que compostos adicionais com as propriedades farmacológicas desejadas podem ser preparados em uma maneira análoga, e que os compostos divulgados podem também ser obtidos a partir de compostos de partida diferentes, via reações químicas diferentes. Similarmente, composições farmacêuticas diferentes podem ser preparadas e usadas com substancialmente o mesmo resultado. Desse modo, contudo, os detalhes do precedente que aparecem no texto não devem ser construídos como limitando o escopo total da invenção; preferivelmente, o âmbito da presente invenção é para ser governado somente pela construção legítima das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo uma estrutura



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

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

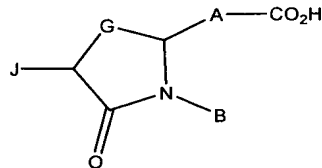
A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono podem ser substituídos por S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ no qual Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e no qual 1 $-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por S ou O, e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\square\text{C}-$;

G é O, S, S=O, ou $\text{S}(=\text{O})_2$;

J é H, halogênio, CF_3 ; ou C_{1-6} alquila; e

B é arila ou heteroarila.

2. Composto que é um ácido carboxílico ou um bioisóstere deste, referido ácido carboxílico tendo uma estrutura



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

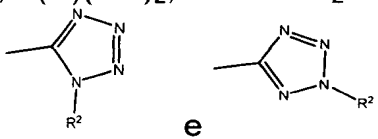
no qual A é $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, ou $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, no qual 1 ou 2 átomos de carbono pode ser substituído por S ou O; ou A é $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ no qual Ar é interarileno ou heterointerarileno, a soma de m e o é 1, 2, 3, ou 4, e no qual 1 $-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por S ou O, e 1 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pode ser substituído por $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\square\text{C}-$;

G é O, S, S=O, ou $\text{S}(=\text{O})_2$;

J é H, halogênio, CF_3 ; ou C_{1-6} alquila; e

B é arila ou heteroarila.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, no qual Y é selecionado de CO_2R^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, CH_2OH , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, SO_2NHR^2 ,

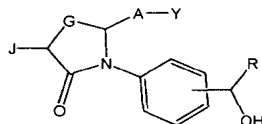


5 no qual R^2 é independentemente H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, fenila não-substituída, ou bifenila não-substituída.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, no qual B é fenila substituída.

10 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, no qual J é hidrogênio.

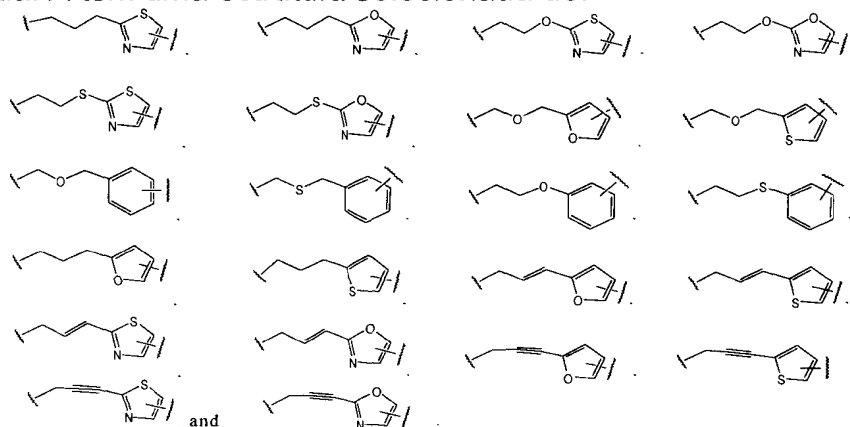
6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, tendo uma estrutura



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, ou um pró-fármaco deste; no qual R é hidrogênio ou C_{1-10} hidrocarbila.

15 7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, no qual R é alquila.

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, no qual A tem uma estrutura selecionada de:



9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 7, no qual A é 5-(3-propila)tiofeno-2-ila.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, no qual G é O.

5 11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, no qual G é S.

12. Método de redução de pressão intraocular compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, a um mamífero em necessidade deste.

10 13. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, na fabricação de um medicamento para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular em um mamífero.

15 14. Kit compreendendo uma composição compreendendo o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, um recipiente, e instruções para administração de referida composição a um mamífero para o tratamento de glaucoma ou hipertensão ocular.

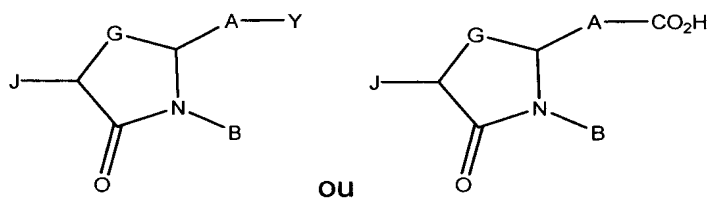
15. Composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, no qual a referida composição é um líquido que é oftalmicamente aceitável.

RESUMO

Patente de Invenção: "TIAZOLIDINONAS, OXAZOLIDINONAS SUBSTITUÍDAS TERAPÊUTICAS, E COMPOSTOS RELACIONADOS".

A presente invenção refere-se a um composto tendo uma estrutura

5 tura



Métodos terapêuticos, composições, e medicamentos relacionados a este são também divulgados.