



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 131**

51 Int. Cl.:
C07C 243/28 (2006.01)
C07C 243/38 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07C 311/49 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07840723 .6**
96 Fecha de presentación : **07.08.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2049467**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Amidas terapéuticas y compuestos relacionados.**

30 Prioridad: **09.08.2006 US 821895 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.06.2011

73 Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

72 Inventor/es: **Old, David, W. y**
Dinh, Danny, T.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

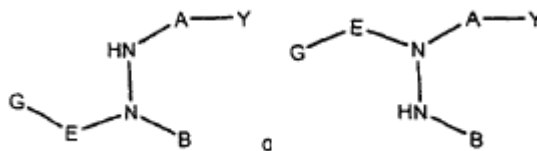
ES 2 361 131 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Amidas terapéuticas y compuestos relacionados

Se desvela en la presente memoria un compuesto que tiene una estructura



5 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

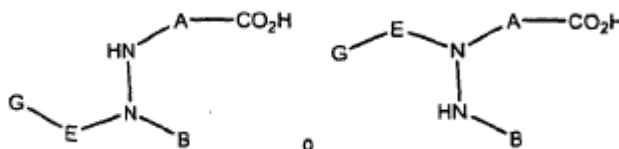
10 en las que Y es un grupo funcional ácido orgánico, o un amida o éster del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo; A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en los que 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que 1 $-CH_2-$ puede ser reemplazado por S u O, y 1 $-CH_2-CH_2-$ puede ser reemplazado por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$;

E es SO_2 , CO, o CS;

G es alquilo, arilo o heteroarilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono; y

B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

15 Se desvela también en la presente memoria un ácido carboxílico de la fórmula anterior, dicho ácido carboxílico tiene una estructura



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20 Un grupo funcional ácido orgánico es un grupo funcional ácido sobre una molécula orgánica. Aunque no se pretende ser limitante, los grupos funcionales ácidos orgánicos pueden comprender un óxido de carbono, azufre, o fósforo. Por lo tanto, aunque no se intenta limitar el alcance de la invención de ningún modo, en ciertos compuestos Y es un grupo funcional ácido carboxílico, ácido sulfónico, o ácido fosfónico.

25 CA 2 372 731 A1 ha sido considerado para desvelar hidrazinofenilsulfonamidas. Supuestamente, estos compuestos disminuyen la hipertensión ocular en el glaucoma. Los compuestos desvelados tienen una estructura diferente con respecto a los compuestos de la presente invención.

Asimismo, DATABASE CA [Online], Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, US; Mincione, G. et al.: "Carbonic anhidrase inhibitors. Part 79. Synthesis of topically acting sulfonamides incorporating GABA moieties in their molecule, with long-lasting intraocular pressure-lowering properties" XP002466498 desvela compuestos diferentes a los compuestos de la presente invención.

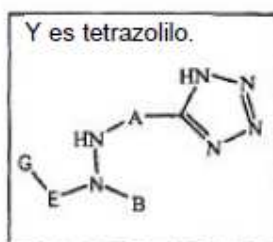
30 Además, se contempla también una amida o éster de uno de los ácidos orgánicos mostrados anteriormente que comprende hasta 14 átomos de carbono. En un éster, un resto hidrocarbilo reemplaza un átomo de hidrógeno de un ácido como en un éster de ácido carboxílico, por ej. CO_2Me , CO_2Et , etc.

35 En un amida, un grupo amino reemplaza un OH del ácido. Los ejemplos de amidas incluyen $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, y $CONH(CH_2CH_2OH)$ en los que R^2 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, o bifenilo. Restos como $CONHSO_2R^2$ son también amidas del ácido carboxílico no obstante el hecho de que pueden ser también considerados amidas del ácido sulfónico R^2-SO_3H . Las amidas siguientes son también contempladas específicamente, $CONSO_2$ -bifenilo, $CONSO_2$ -fenilo, $CONSO_2$ -heteroarilo, y $CONSO_2$ -naftilo. El bifenilo, fenilo, heteroarilo, o naftilo pueden ser sustituidos o no sustituidos.

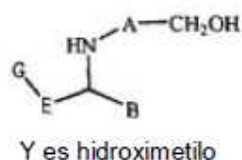
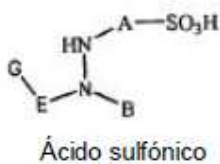
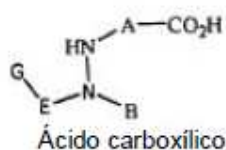
“Hasta 14 átomos de carbono” significa que todo el resto Y, incluyendo el carbono carbonilo de un éster de ácido carboxílico o amida, y ambos átomos de carbono en el -CH₂O-C de un éter tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 átomos de carbono.

5 Finalmente, aunque no se intenta limitar el alcance de la invención de ningún modo, Y puede ser un grupo funcional tetrazolilo.

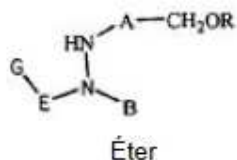
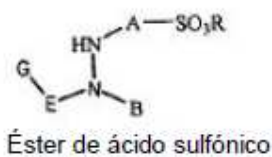
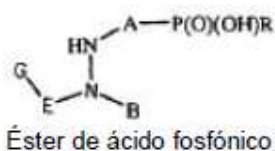
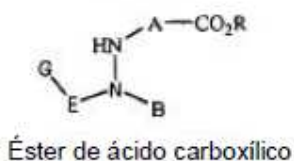
10 Aunque no se pretende ser limitante, se representan a continuación ejemplos de compuestos que tienen el Y identificado. En estos ejemplos R es H o hidrocarbilo, sujeto a las restricciones definidas en la presente memoria. Cada estructura a continuación representa una realización específica que se contempla individualmente, así como también sales y profármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico de compuestos 18068 PROV (AP) que son representados por las estructuras. Sin embargo, son posibles otros ejemplos que pueden no estar comprendidos dentro del alcance de las estructuras mostradas a continuación.



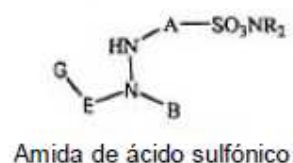
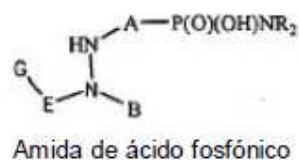
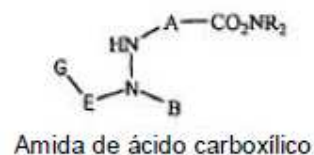
Ácidos orgánicos



Ésteres



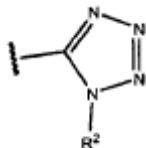
Amidas



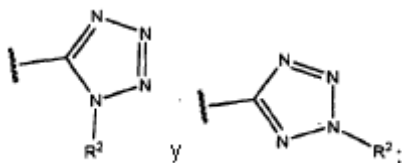
15 Un grupo funcional tetrazolilo no sustituido tiene dos formas tautoméricas, que pueden interconvertirse rápidamente en medios acuosos o biológicos, y son por lo tanto equivalentes entre sí. Estos tautómeros se muestran a continuación.



Además, si R^2 es alquilo C_1 - C_6 , fenilo, o bifenilo, son también posibles otras formas isoméricas del grupo funcional tetrazolilo como la mostrada a continuación, se considera que el tetrazolilo hasta C_{12} no sustituido y sustituido con hidrocarbilo está dentro del alcance del término "tetrazolilo".



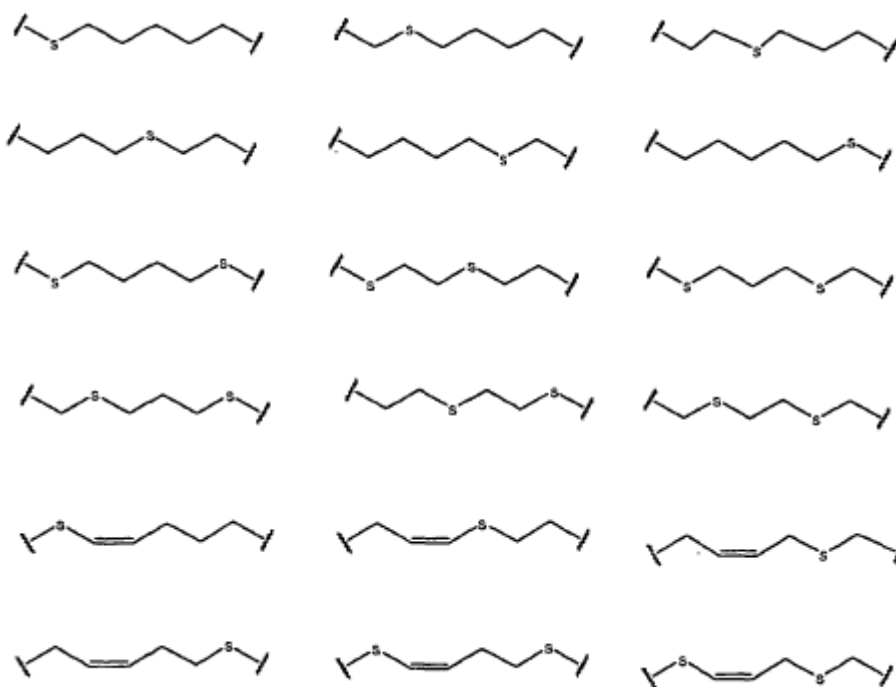
- 5 Aunque no se intenta limitar el alcance de la invención de ningún modo, en una realización, Y es CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



en los que R^2 es independientemente H, alquilo C_1 - C_6 , fenilo no sustituido, o bifenilo no sustituido.

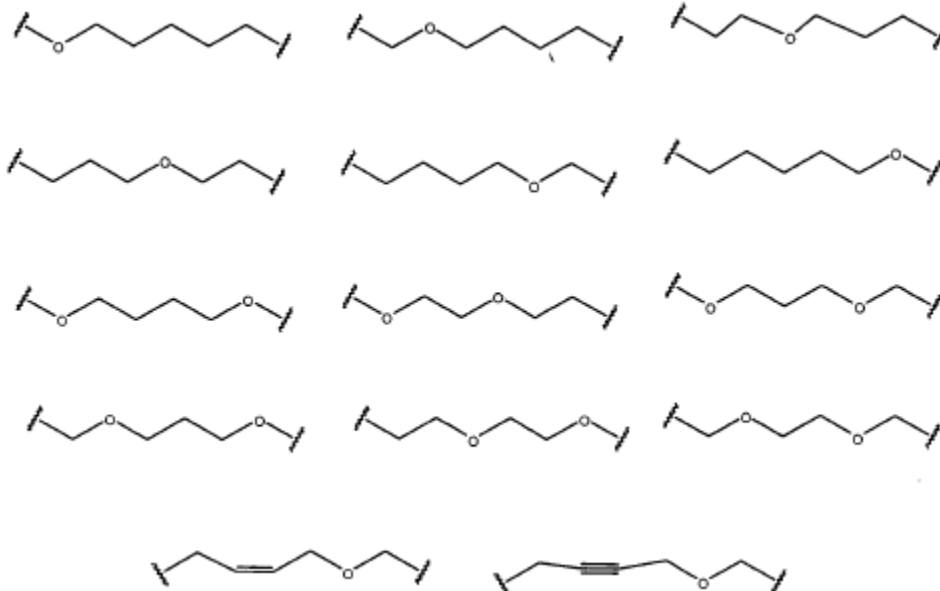
- 10 En relación a la identidad de A desvelado en las estructuras químicas presentadas en la presente memoria, A es $-(CO_2)_6-$, cis - $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en los que 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ en los que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y n es 1, 2, 3, o 4, y en los que 1 $-CH_2-$ pueden ser reemplazados por S u O, y 1 $-CH_2-CH_2-$ puede ser reemplazado por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$.
- 15 Por lo tanto, A puede ser $-(CH_2)_6-$, cis - $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

Como alternativa, A puede ser un grupo que está relacionado con uno de estos tres restos en que cualquier carbono es reemplazado con S u O. Por ejemplo, A puede ser un resto en el que S reemplaza uno o dos átomos de carbono como uno de los siguientes o similares.

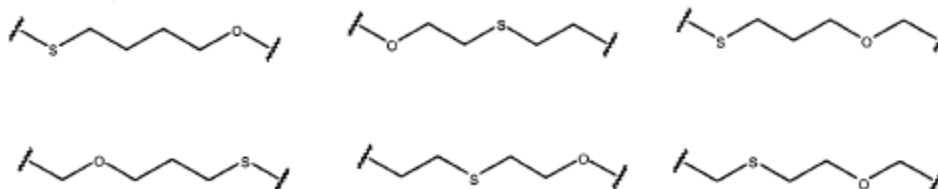




Como alternativa, A puede ser un resto en el que O reemplaza uno o dos átomos de carbono como uno de los siguientes o similares.



5 Como alternativa, A puede ser un O que reemplaza un átomo de carbono y un S que reemplaza otro átomo de carbono, como uno de los siguientes o similares.



10 Como alternativa, en ciertas realizaciones A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que 1 $-CH_2-$ puede ser reemplazado por S u O, y 1 $-CH_2-CH_2-$ puede ser reemplazado por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$. En otras palabras,

en una realización A comprende:

- a) 1, 2, 3, o 4 restos $-CH_2-$, o
- b) 0, 1 o 2 restos $-CH_2-$ y $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$; y

Ar;

15 por ej. $-CH_2-Ar-$, $-(CH_2)_2-Ar-$, $-CH=CH-Ar-$, $-C\equiv C-Ar-$, $-CH_2-Ar-CH_2-$, $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$, $-CH_2Ar-CH=CH-$, $-CH_2Ar-C\equiv C-$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$, y similares;

en otra realización A comprende:

- a) O; y 0, 1, 2, o 3 restos $-CH_2-$; o
- b) O; y 0 o 1 restos $-CH_2-$ y $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$; y

20 Ar;

por ej., -O-Ar-, -Ar-CH₂-O-, -O-Ar-(CH₂)₂-, -OAr-CH=CH-, -O-Ar-C≡C-, -O-CH₂-Ar-, -O-CH₂-Ar-(CH₂)₂-, -O-CH₂Ar-CH=CH-, -O-CH₂Ar-C≡C-, y similares; o

en otra realización A comprende:

a) S; y 0, 1, 2, o 3 restos -CH₂-; o

5 b) S; y 0 o 1 restos -CH₂- y -CH=CH- o -C≡C-; y

Ar;

por ej., -S-Ar-, -Ar-CH₂-S-, -S-Ar-(CH₂)₂-, -SAr-CH=CH-, -S-Ar-C≡C-, -S-CH₂-Ar-, -S-CH₂-Ar-(CH₂)₂-, -S-CH₂Ar-CH=CH-, -S-CH₂Ar-C≡C-, y similares.

10 En otra realización, la suma de m y o es 2, 3, o 4 en la que un CH₂ puede ser reemplazado con S u O y 1 -CH₂-CH₂- puede ser reemplazado por -CH=CH- o -C≡C-.

En otra realización, la suma de m y o es 3 en la que un CH₂ puede ser reemplazado con S u O y 1 -CH₂-CH₂- puede ser reemplazado por -CH=CH- o -C≡C-.

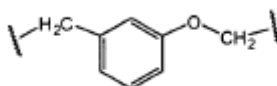
En otra realización, la suma de m y o es 2 en la que un CH₂ puede ser reemplazado con S u O o 1 -CH₂-CH₂- puede ser reemplazado por -CH=CH- o -C≡C-.

15 En otra realización, la suma de m y o es 4 en la que un CH₂ puede ser reemplazado con S u O y 1 -CH₂-CH₂- puede ser reemplazado por -CH=CH- o -C≡C-.

Interarileno o heterointerarileno se refiere a un anillo o sistema anular arilo o a un anillo o sistema anular heteroarilo que conecta otras dos partes de una molécula, es decir, las dos partes están unidas al anillo en dos posiciones distintas de este. El interarileno o heterointerarileno puede ser sustituido o no sustituido. El interarileno o heterointerarileno no sustituido no tiene sustituyentes distintos que las dos partes de la molécula que conecta. El interarileno o heterointerarileno sustituido tiene sustituyentes además de las dos partes de la molécula que conecta.

25 En una realización, Ar es interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno, e intertiazolileno sustituido o no sustituido. En otra realización Ar es interfenileno (Ph). En otra realización A es -(CH₂)₂-Ph-. Los sustituyentes de Ar tienen cada uno de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 3 átomos de oxígeno, de 0 a 2 átomos de azufre, de 0 a 2 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, de 0 a 1 átomos de bromo, de 0 a 1 átomos de yodo, y de 0 a 10 átomos de hidrógenos.

En otra realización A es -CH₂-Ar-OCH₂-. En otra realización A es -CH₂-Ph-OCH₂-. En otra realización, Ph está unido a las posiciones 1 y 3, conocido por otra parte como *m*-interfenileno, como cuando A tiene la estructura mostrada a continuación.

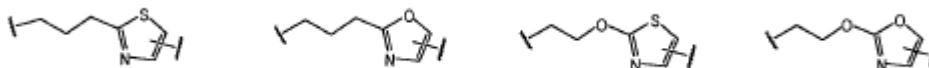


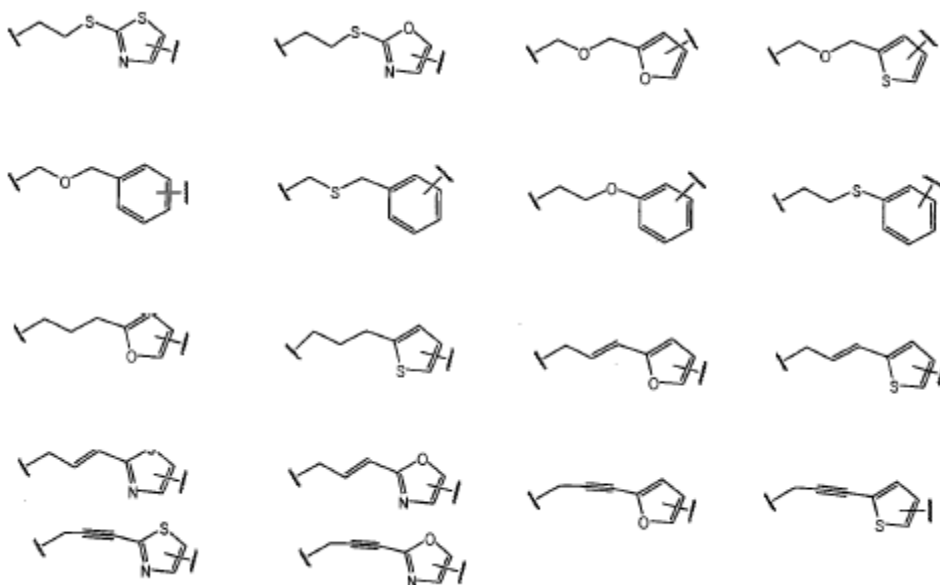
30 En otra realización A es -(CH₂)₆-, cis -CH₂CH=CH-(CH₂)₃-, o -CH₂C=C-(CH₂)₃-, en los que 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados con S u O; o A es -(CH₂)₂-Ph- en la que un -CH₂- puede ser reemplazado con S u O.

En otra realización A es -(CH₂)₆-, cis -CH₂CH=CH-(CH₂)₃-, o -CH₂C=C-(CH₂)₃-, en los que 1 o 2 átomos de carbono puede ser reemplazado con S u O; o A es -(CH₂)₂-Ph-.

35 En una realización, Ar es tienilo.

En otras realizaciones, A tiene una de las siguientes estructuras.





En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}-$.

En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}-$.

En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}-$.

5 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$.

En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4-$.

En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$.

En otra realización A es cis $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$.

En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$.

10 En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$.

En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$.

En otra realización A es cis $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.

En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$.

15 En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno.

En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$, en el que mPh es m-interfenileno.

En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$.

En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfenileno.

En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfurileno.

20 En otra realización A es (3-metilfenoxi)metilo.

En otra realización A es (4-but-2-iniloxi)metilo.

En otra realización A es 2-(2-etiltio)tiazol-4-ilo.

En otra realización A es 2-(3-propil)tiazol-5-ilo.

En otra realización A es 3-(metoximetil)fenilo.

25 En otra realización A es 3-(3-propilfenil).

En otra realización A es 3-metilfenilo.

En otra realización A es 4-(2-etil)fenilo.

En otra realización A es 4-fenilo.

En otra realización A es 4-metoxibutilo.

5 En otra realización A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.

En otra realización A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.

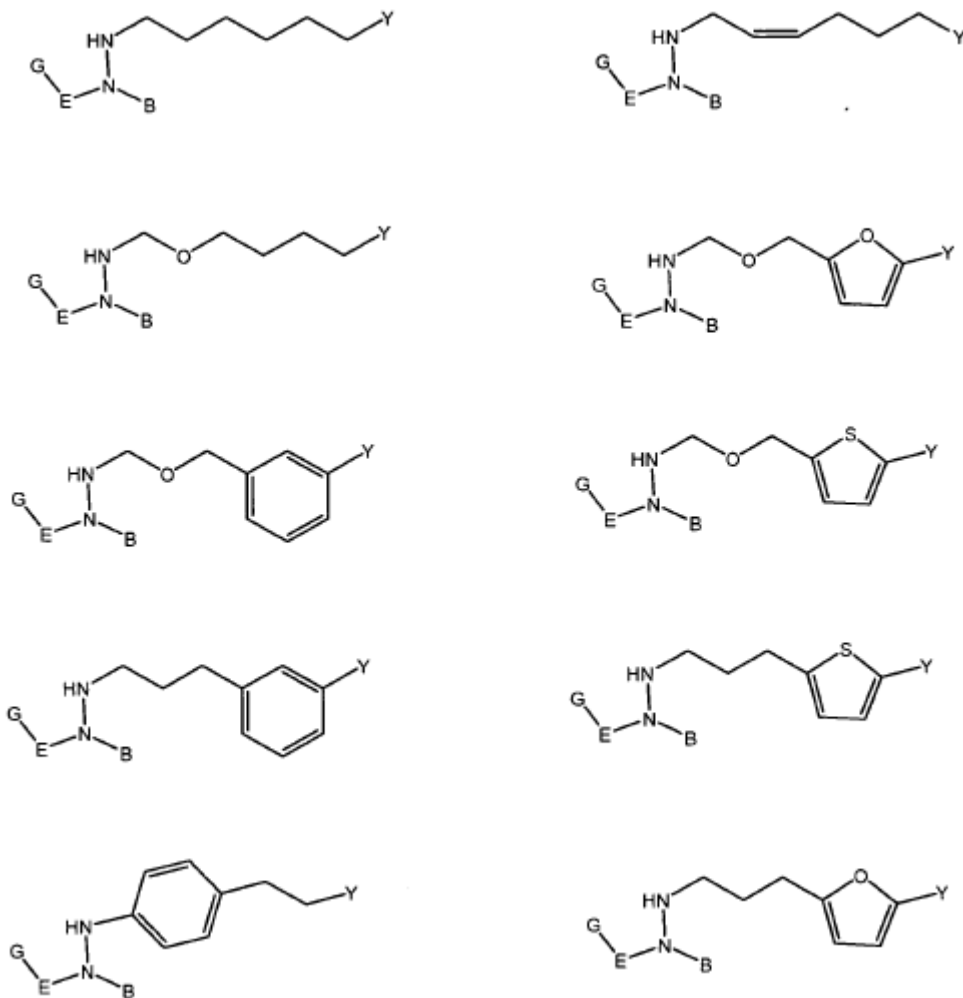
En otra realización A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.

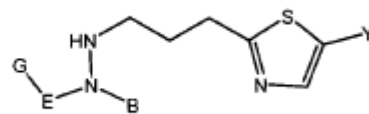
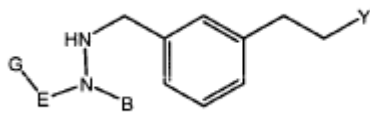
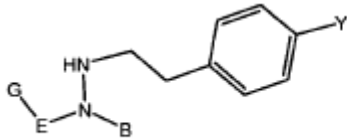
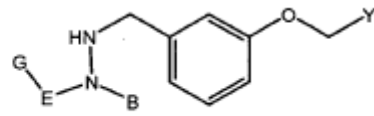
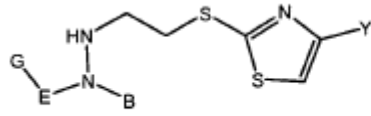
En otra realización A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.

En otra realización A es 6-hexilo.

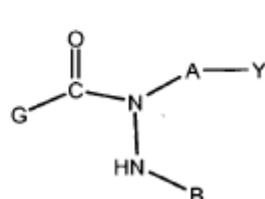
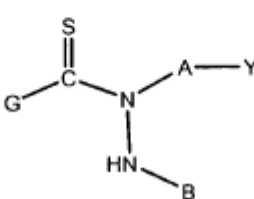
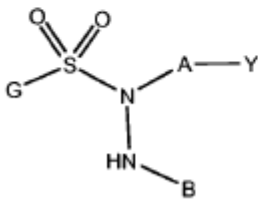
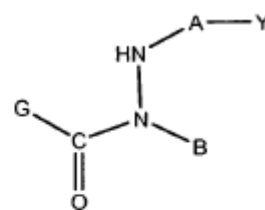
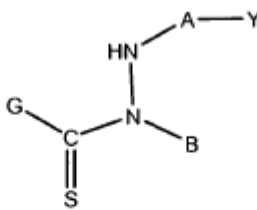
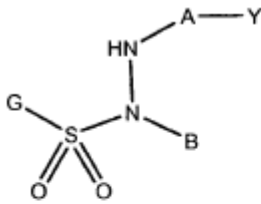
10 En otra realización A es (Z)-6-hex-4-enilo.

Los compuestos de acuerdo a cada una de las estructuras representadas a continuación, y sales de estos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, se contemplan como realizaciones individuales. En otras palabras, cada estructura representa una realización diferente.

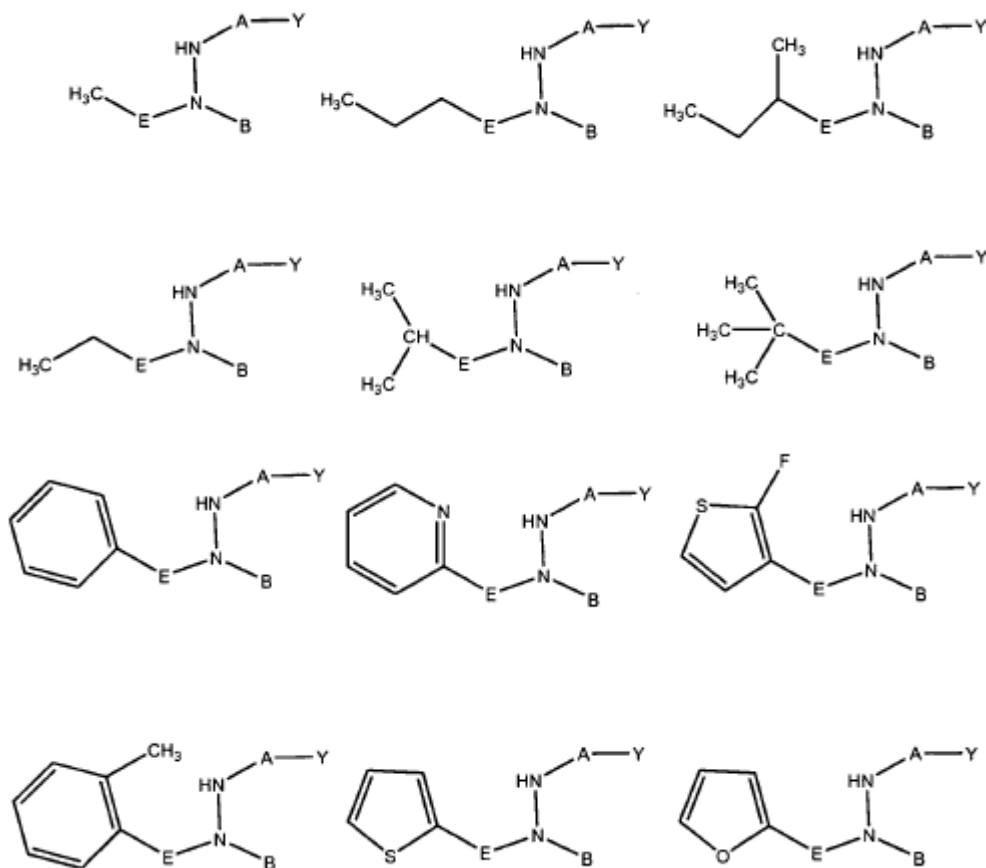




5 E es SO₂, CO, o CS. Por lo tanto, cada una de las estructuras a continuación es contemplada. Estas estructuras, o sales de estas aceptables desde el punto de vista farmacéutico, representan individualmente un compuesto que es una realización contemplada en la presente memoria. En otras palabras, cada estructura representa una realización diferente.



10 G es alquilo, arilo o heteroarilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono. Por lo tanto, cada una de las estructuras a continuación es contemplada. Estas estructuras, o sales de estas aceptables desde el punto de vista farmacéutico, representan individualmente un compuesto que es una realización contemplada en la presente memoria. En otras palabras, cada estructura representa una realización diferente.



Arilo es un anillo o sistema anular aromático como fenilo, naftilo, bifenilo, y similares.

- 5 Heteroarilo es un arilo que tienen uno o más átomos de N, O, o S en el anillo, es decir, uno o más carbonos del anillo están sustituidos por N, O, y/o S. Aunque no se pretende ser limitante, los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, imidazolilo, indolilo, y similares.

- 10 Un sustituyente de arilo o heteroarilo puede tener hasta 20 átomos distintos de hidrógeno cada uno en cualquier combinación estable y tantos átomos de hidrógeno como sea necesario, en el que los átomos distintos de hidrógeno son C, N, O, S, P, F, Cl, Br, y/o I en cualquier combinación estable. Sin embargo, el número total de átomos distintos de hidrógeno en todos los sustituyentes combinados debe ser también de 20 o menos. Un sustituyente debe ser suficientemente estable para que el compuesto sea útil según se describe en la presente memoria. Además de los átomos listados anteriormente, un sustituyente puede tener también un catión metálico u otro catión estable que tiene un átomo no listado anteriormente si el sustituyente es ácido y la forma salina es estable. Por ejemplo, -OH puede formar una sal $-O-Na^+$ o CO_2H puede formar una sal CO_2-K^+ . Por lo tanto, aunque no se intenta limitar el alcance de la invención de ningún modo, un sustituyente puede ser:

hidrocarbilo, es decir, un resto que consiste de solamente carbono e hidrógeno como alquilo, alquenilo, alquinilo, y similares, incluyendo hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico, y combinaciones de estos;

hidrocarbiloxi, que significa O-hidrocarbilo como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-ciclohexilo, etc, hasta 19 átomos de carbono; otros sustituyentes éter como CH_2OCH_3 , $(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, y similares;

- 20 sustituyentes tioéter incluyendo S-hidrocarbilo y otros sustituyentes tioéter; hidroxihidrocarbilo, que significa hidrocarbilo-OH como CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, etc, hasta 19 átomos de carbono;

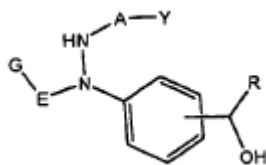
sustituyentes nitrogenados como NO_2 , CN , y similares, incluyendo amino, como NH_2 , $NH(CH_2CH_3OH)$, $NHCH_3$, y similares hasta 19 átomos de carbono;

sustituyentes carbonilo, como CO_2H , éster, amida, y similares;

- 25 halógeno, como cloro, flúor, bromo, y los fluorcarbilo similares, como CF_3 , CF_2CF_3 , etc.; sustituyentes fosforados, como PO_3^{2-} , y similares;

sustituyentes azufrados, incluyendo S-hidrocarbilo, SH, SO₃H, SO₂-hidrocarbilo, SO₃-hidrocarbilo, y similares.

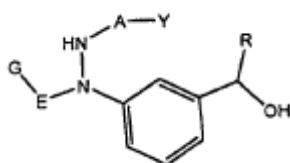
- 5 Un arilo o heteroarilo sustituido puede tener tantos sustituyentes como porte el anillo o sistema anular, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo pueden ser sustituidos con cloro y metilo; metilo, OH, y F; CN, NO₂, y etilo; y similares incluyendo cualquier sustituyente concebible o combinación de sustituyentes posible a la luz de esta divulgación.
- 10 Un arilo sustituido o heteroarilo sustituido también incluye un sistema anular bicíclico o policíclico en el que uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos no lo son. Por ejemplo, indanonilo, indanilo, indanolilo, tetralonilo, y similares son arilos sustituidos. Para este tipo de sistema anular policíclico, un anillo aromático o heteroaromático, no un anillo no aromático, debe estar unido al resto de la molécula. En otras palabras, en cualquier estructura que representa -B en la presente memoria, en el que - es una unión, la unión es una unión directa a un anillo aromático.
- En una realización, B es arilo o heteroarilo sustituido.
- En otra realización B es fenilo sustituido.
- En otra realización B no tiene átomos de halógeno.
- 15 En otra realización B es 4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxibutil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxiheptil)fenilo.
- 20 En otra realización B es 4-(1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxipentil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(3-hidroxi-2-metilheptan-2-il)fenilo.
- En otra realización B es 4-(3-hidroxi-2-metiloctan-2-il)fenilo.
- 25 En otra realización B es 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.
- En otra realización B es 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.
- En otra realización B es 3-(hidroxil(1-propilciclobutil)metil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxi-5,5-dimetilhexil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(hidroxil(1-propilciclobutil)metil)fenilo.
- 30 En otra realización B es 4-terc-butilfenilo.
- En otra realización B es 4-hexilfenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxi-3-fenilpropil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- 35 En otra realización B es 4-(2-ciclohexil-1-hidroxietil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(3-ciclohexil-1-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(ciclohexil(hidroxi)metil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización B es 4-(hidroxil(fenil)metil)fenilo.
- 40 Otra realización es un compuesto de acuerdo a la estructura



o una sal farmacéutica de este,

en el que R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

Otra realización es un compuesto de acuerdo a la estructura

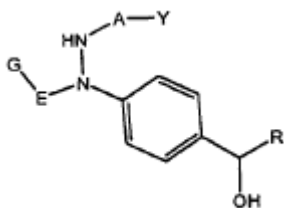


5

o una sal farmacéutica de este,

en el que R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

Otra realización es un compuesto de acuerdo a la estructura

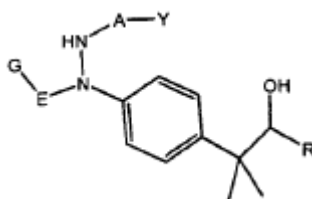


10

o una sal farmacéutica de este,

en la que R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

Otra realización es un compuesto de acuerdo a la estructura



hidrocarbilo "C₁₋₁₀" es un hidrocarbilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono.

15 Hidrocarbilo es un resto que consiste de solamente carbono e hidrógeno, e incluye, entre otros a alquilo, alquenilo, alquinilo, y similares, y en algunos casos arilo, y combinaciones de estos.

Alquilo es un hidrocarbilo que no tiene uniones dobles o triples, incluyendo:

alquilo lineal como metilo, etilo, propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares;

20 alquilo ramificado como isopropilo, isómeros de butilo ramificados (es decir, sec-butilo, terc-butilo, etc.), isómeros de pentilo ramificados (es decir, isopentilo, etc.), isómeros de hexilo ramificados, y fragmentos de alquilo ramificados superiores;

cicloalquilo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.; y fragmentos de alquilo que consisten de componentes cíclicos y no cíclicos, ya sea lineales o ramificados, que pueden estar unidos al resto de la molécula en cualquier posición disponible incluyendo átomos de carbono terminales, internos o anulares.

Alquenilo es un hidrocarbilo que tiene una o más uniones dobles incluyendo alquenilo lineal, alquenilo ramificado, alquenilo cíclico, y combinaciones de estos en analogía a un alquilo.

Alquinilo es un hidrocarbilo que tiene una o más uniones triples incluyendo alquinilo lineal, alquinilo ramificado, alquinilo cíclico y combinaciones de estos en analogía a un alquilo.

5 Arilo es un anillo o sistema anular aromático no sustituido o sustituido como fenilo, naftilo, bifenilo, y similares. Un arilo puede o no ser un hidrocarbilo, dependiendo de si tiene sustituyentes con heteroátomos.

Arilalquilo es un alquilo que está sustituido con un arilo. En otras palabras un alquilo conecta un arilo a la parte restante de la molécula. Los ejemplos son -CH₂-Fenilo, -CH₂-CH₂-Fenilo, y similares. Un arilalquilo puede o no ser un hidrocarbilo, dependiendo de si tiene sustituyentes con heteroátomos.

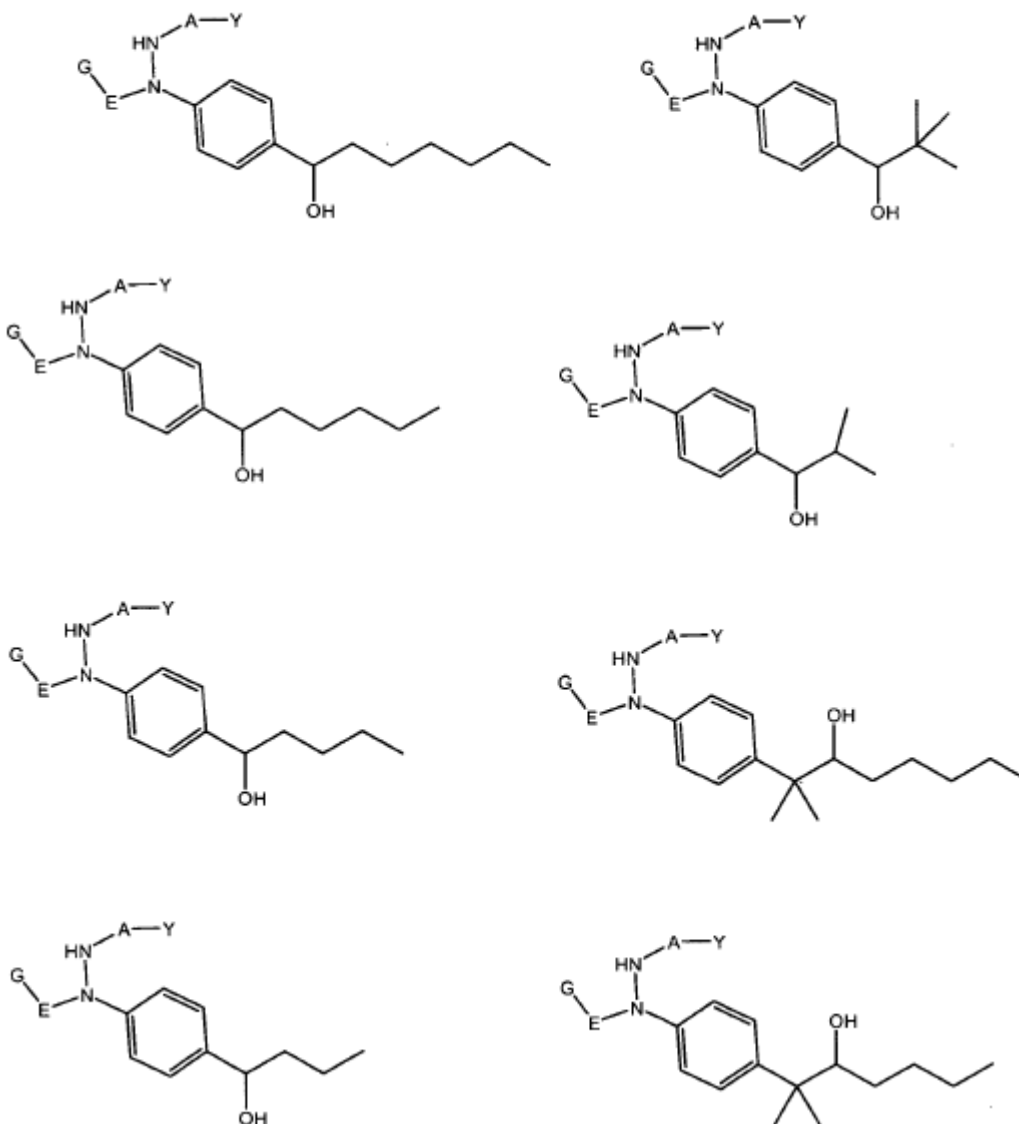
10 Los dienos o polienos no conjugados tienen una o más uniones dobles que no están conjugadas. Pueden ser lineales, ramificados, o cíclicos, o una combinación de estos.

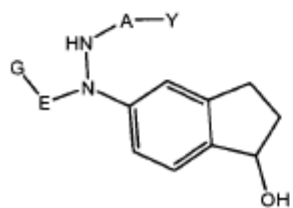
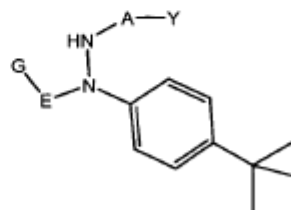
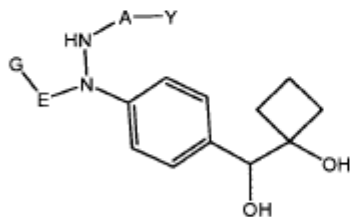
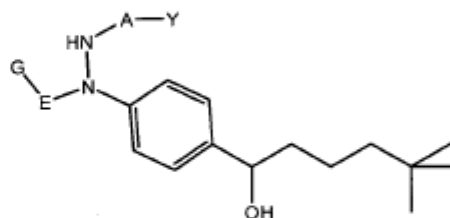
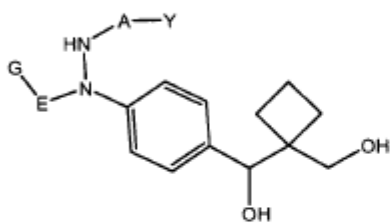
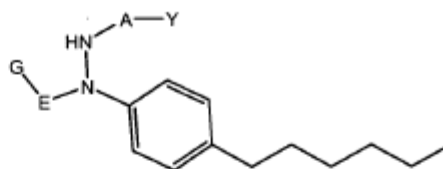
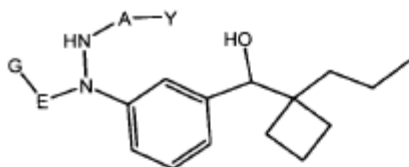
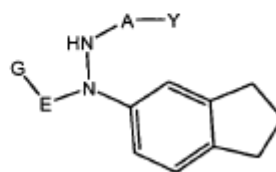
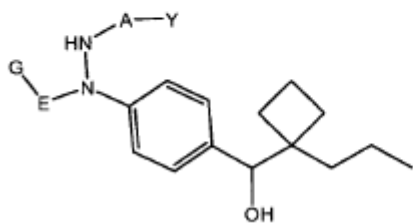
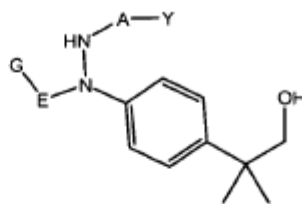
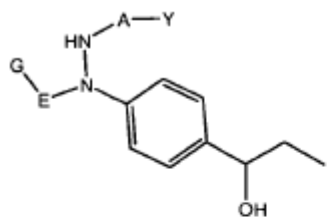
Son también posibles combinaciones de los anteriores.

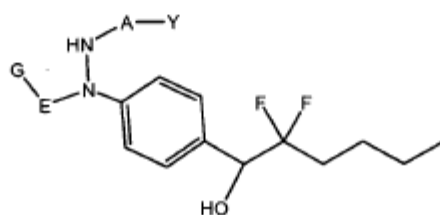
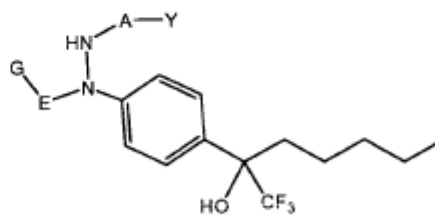
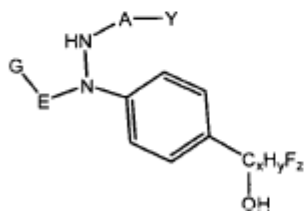
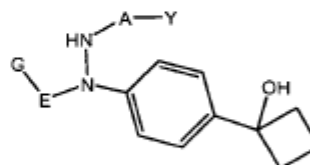
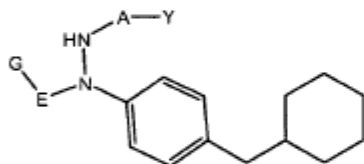
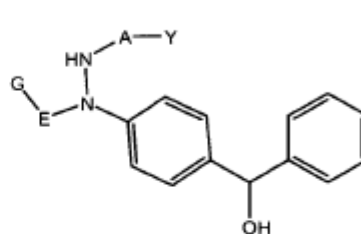
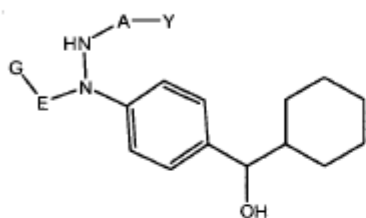
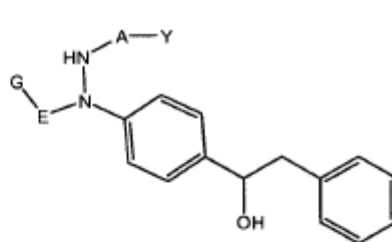
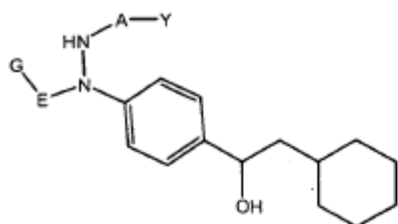
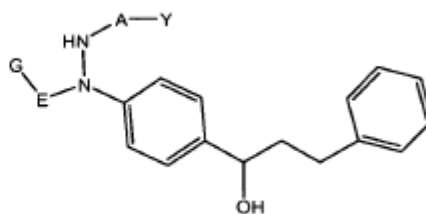
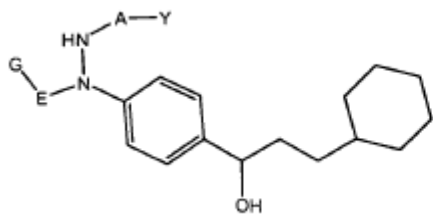
Hidroxialquilarilo es un arilo, incluyendo fenilo, heteroarilo y similares, que está sustituido con hidroxialquilo.

15 Hidroxialquilo es un alquilo, ya sea lineal, ramificado, cíclico, o un a combinación de estos, que tiene un sustituyente hidroxilo. Por ejemplo, CHOH(CH₂)₄CH₃ es un hidroxialquilo, y fenil-CHOH(CH₂)₄CH₃, es un hidroxialquilarilo.

De este modo, cada una de las estructuras a continuación es contemplada. Estas estructuras, o sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, representan individualmente un compuesto que es una realización contemplada en la presente memoria. En otras palabras, cada estructura representa una realización diferente.







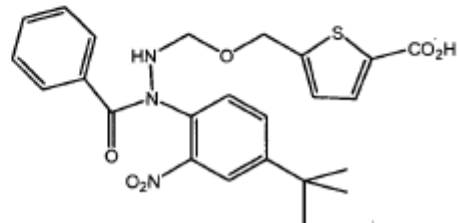
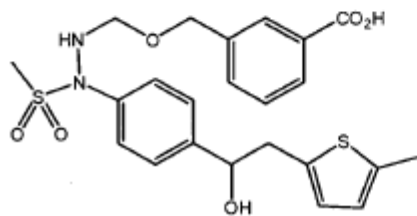
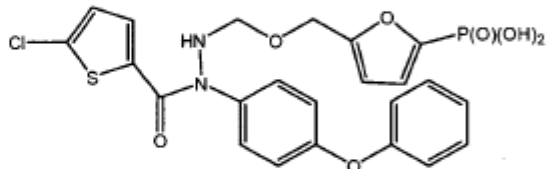
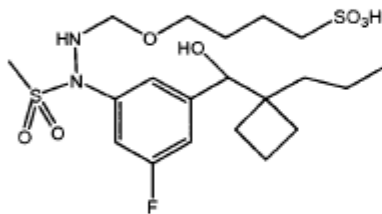
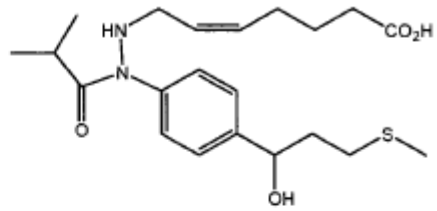
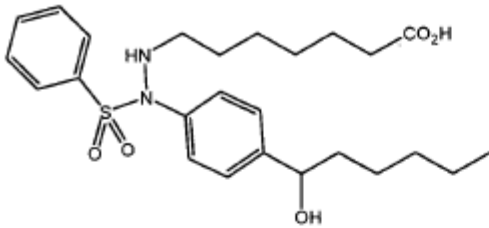
En las realizaciones anteriores, x es 5, 6, o 7, e y + z es $2x + 1$.

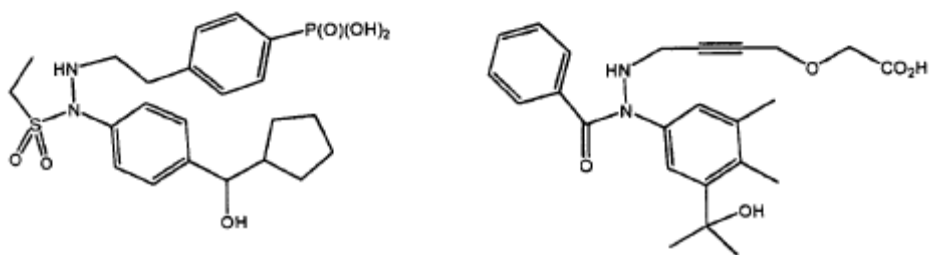
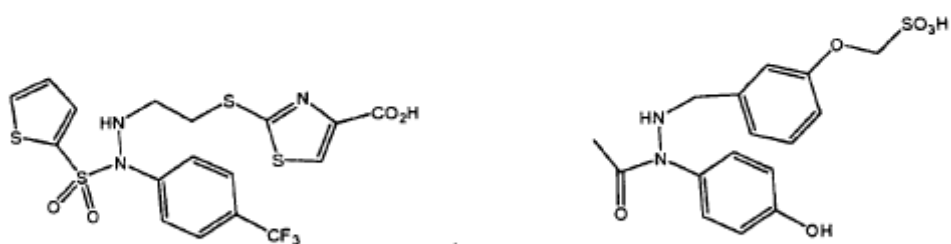
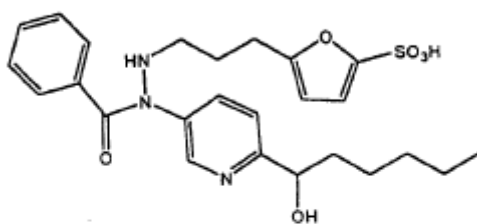
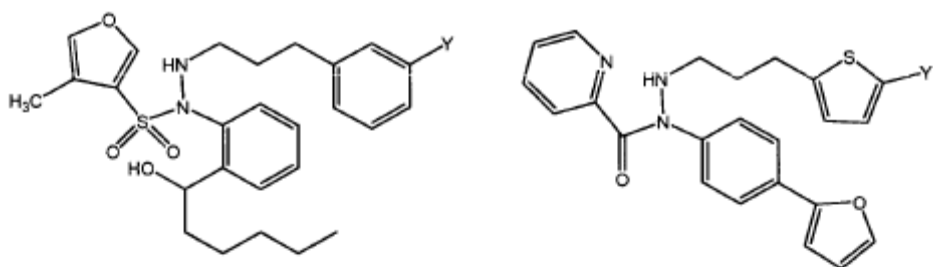
En una realización, x es 5 e y + z es 11.

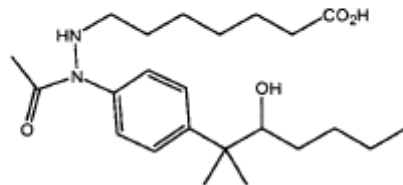
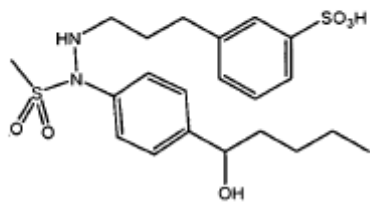
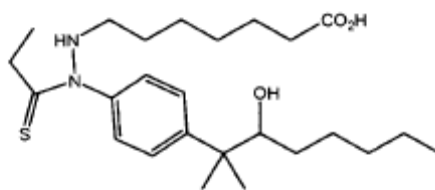
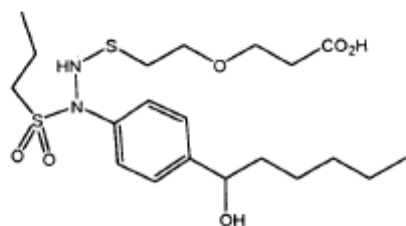
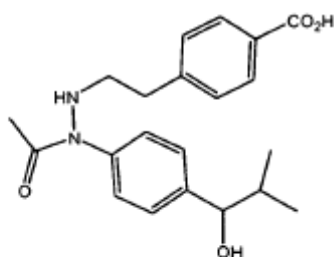
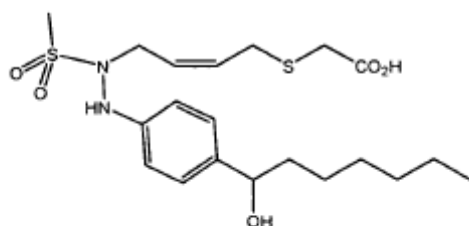
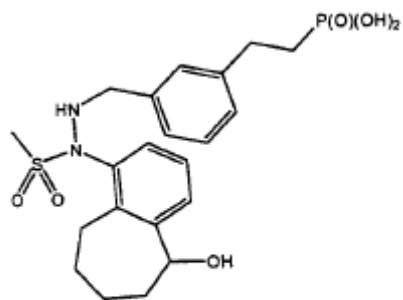
En otra realización, x es 6 e y + z es 13.

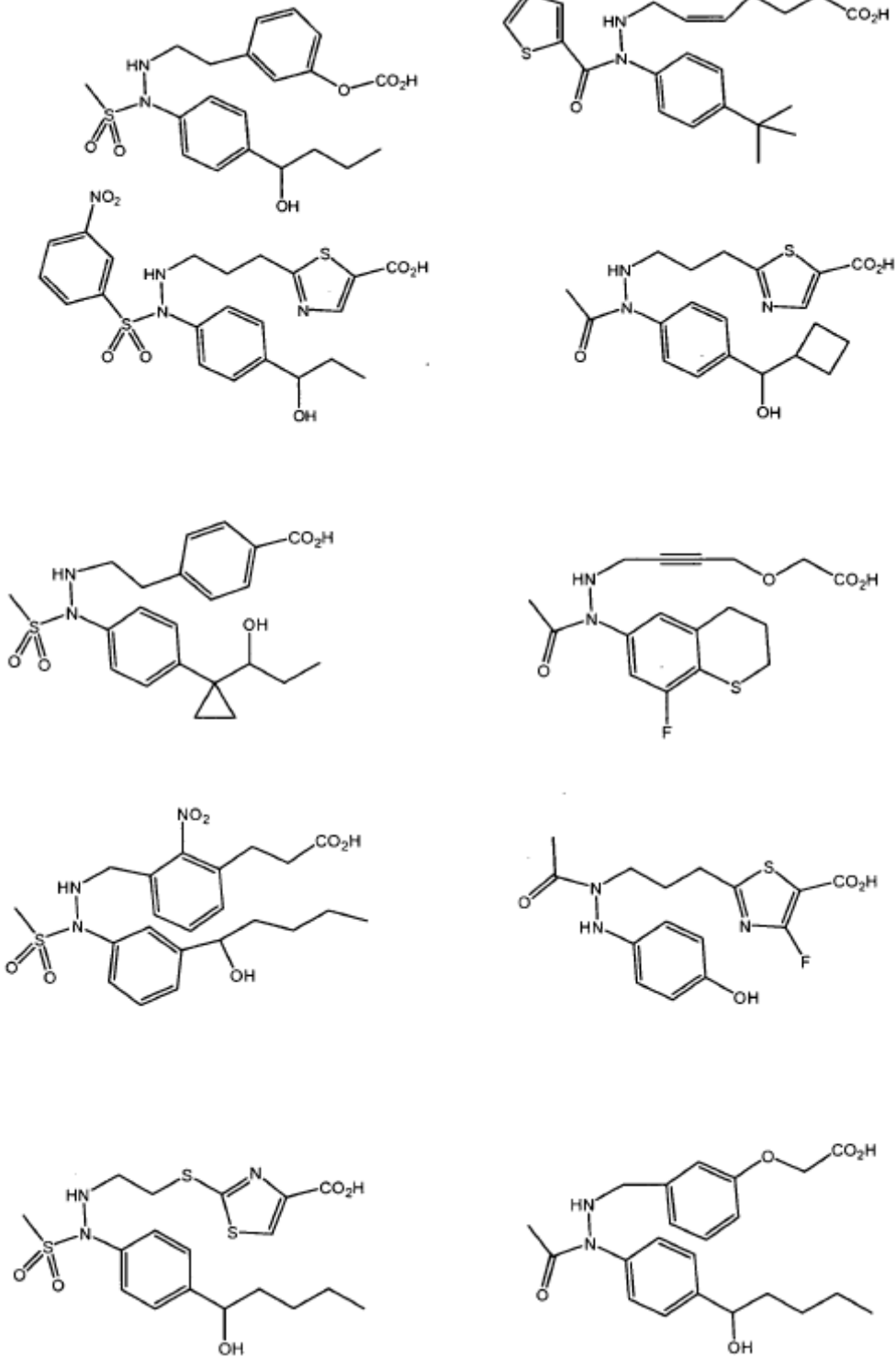
En otra realización, x es 7 e y + z es 15.

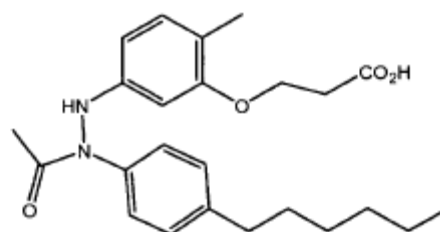
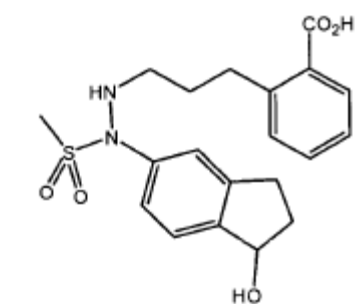
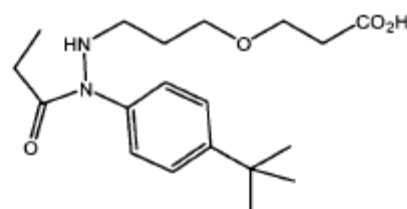
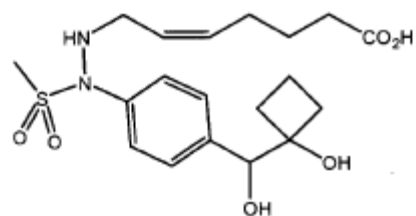
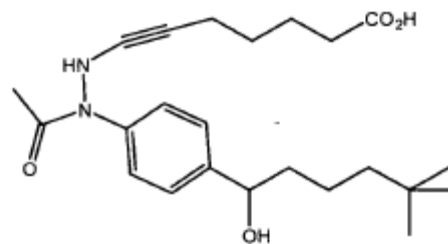
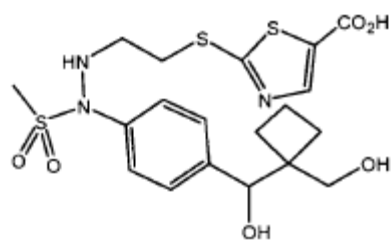
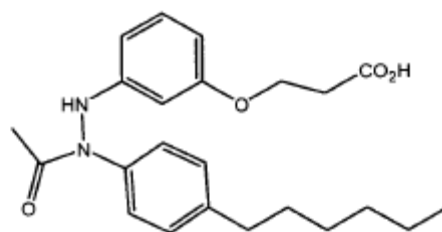
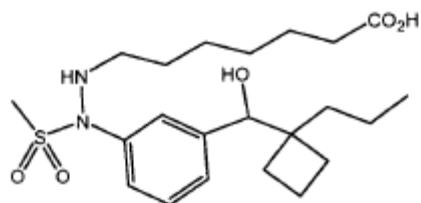
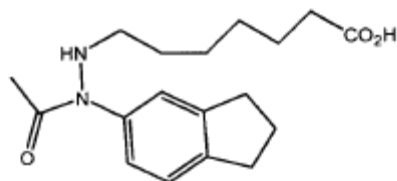
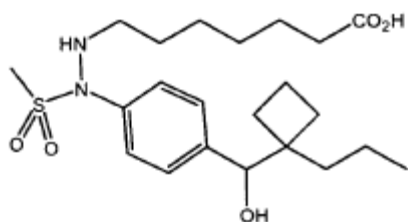
5 Se muestran a continuación ejemplos hipotéticos de compuestos útiles.

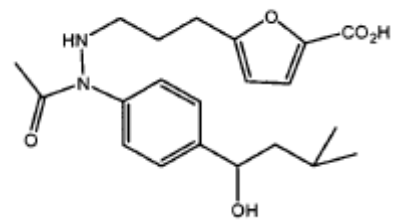
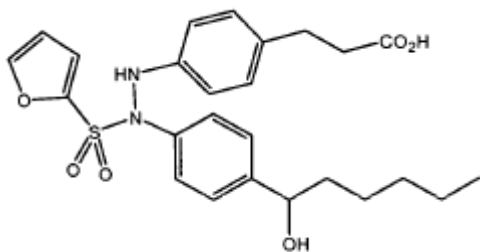
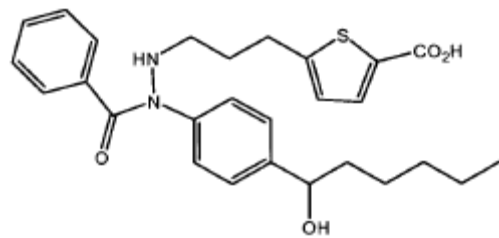
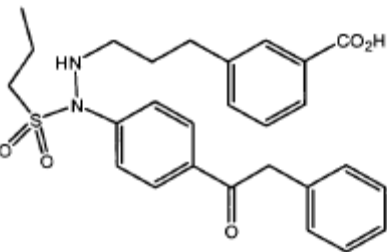
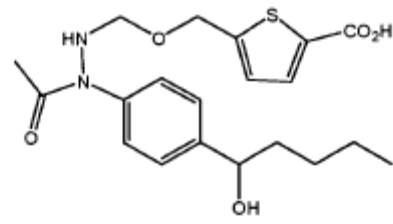
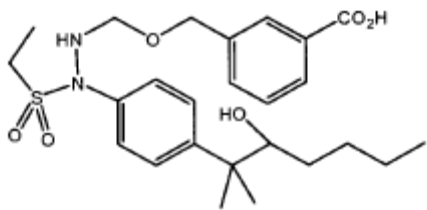
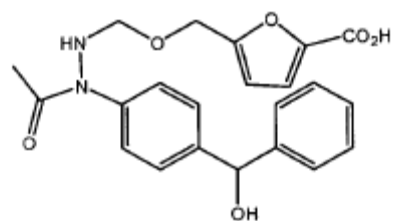
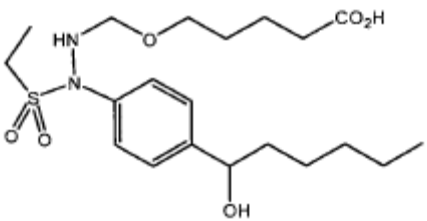
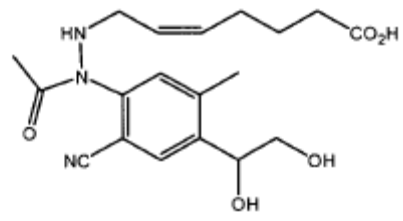
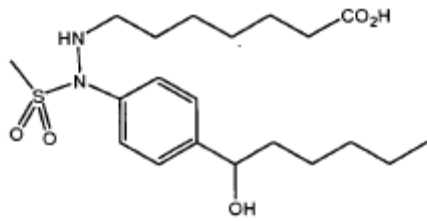








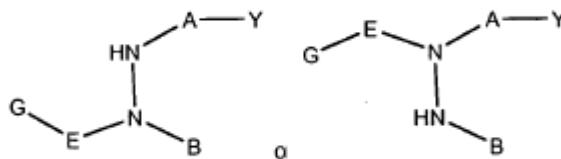




Ejemplos de compuestos:

Los siguientes son ejemplos hipotéticos de compuestos útiles:

- 5 **Ejemplo de compuesto 1.** Un compuesto que tiene una estructura



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en el que Y es un grupo funcional ácido orgánico, o un amida o éster de este que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter de este que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

- 5 A es $-(CH_2)_6-$, cis $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S u O;

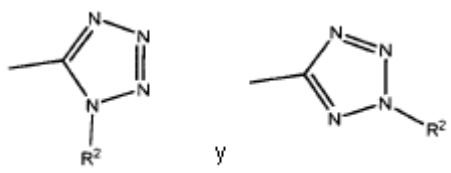
o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que 1 $-CH_2-$ puede ser reemplazado por S u O, y 1 $-CH_2-CH_2-$ puede ser reemplazado por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$;

E es SO_2 , CO, o CS;

- 10 G es alquilo, arilo o heteroarilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono; y

B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

Ejemplo de compuesto 2. El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 en el que Y se selecciona de CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,

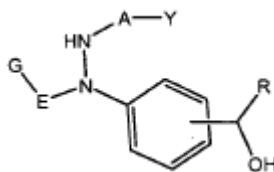


- 15

en el que R^2 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo no sustituido, o bifenilo no sustituido.

Ejemplo de compuesto 3. El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que B es fenilo sustituido.

Ejemplo de compuesto 4. El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 que tiene a estructura



- 20

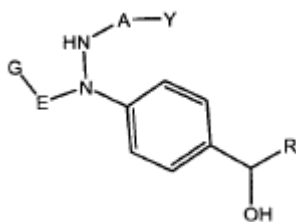
o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un profármaco de este;

R es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-10} .

Ejemplo de compuesto 5. El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 4 en el que R es alquilo.

Ejemplo de compuesto 6. El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 4 en el que R es arilalquilo.

- 25 **Ejemplo de compuesto 7.** El compuesto de acuerdo a cualquier ejemplo de compuesto de los ejemplos de compuestos 1 a 6 que tiene una estructura



o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

- 5 **Ejemplo de compuesto 8.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es (3-metilfenoxi) metilo.
- Ejemplo de compuesto 9.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es (4-but-2-iniloxi) metilo.
- Ejemplo de compuesto 10.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 2-(2-etiltio) tiazol-4-ilo.
- 10 **Ejemplo de compuesto 11.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 2-(3-propil) tiazol-5-ilo.
- Ejemplo de compuesto 12.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 3-metoximetil) fenilo.
- 15 **Ejemplo de compuesto 13.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 3-(3-propil) fenilo.
- Ejemplo de compuesto 14.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 3-metilfenetilo.
- Ejemplo de compuesto 15.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 4-(2-etil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 16.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 4-fenetilo.
- Ejemplo de compuesto 17.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 4-metoxibutilo.
- 20 **Ejemplo de compuesto 18.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 5-(metoximetil) furan-2-ilo.
- Ejemplo de compuesto 19.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 5-(metoximetil) tiofen-2-ilo.
- 25 **Ejemplo de compuesto 20.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 5-(3-propil) furan-2-ilo.
- Ejemplo de compuesto 21.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 5-(3-propil) tiofen-2-ilo.
- Ejemplo de compuesto 22.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es 6-hexilo.
- 30 **Ejemplo de compuesto 23.** El compuesto de acuerdo al ejemplo de compuesto 1 o 2 en el que A es (Z)6-hex-4-enilo.
- Ejemplo de compuesto 24.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 25.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenilo.
- 35 **Ejemplo de compuesto 26.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 27.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxibutil)fenilo.

- Ejemplo de compuesto 28.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxiheptil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 29.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxihexil)fenilo.
- 5 **Ejemplo de compuesto 30.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxipentil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 31.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxipropil)fenilo.
- 10 **Ejemplo de compuesto 32.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(3-hidroxi-2-metilheptan-2-il)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 33.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(3-hidroxi-2-metiloctan-2-il)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 34.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.
- 15 **Ejemplo de compuesto 35.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.
- Ejemplo de compuesto 36.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 3-(hidroxi(1-propilciclobutil)metil)fenilo.
- 20 **Ejemplo de compuesto 37.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxi-5,5-dimetilhexil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 38.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(hidroxi(1-propilciclobutil)metil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 39.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-terc-butilfenilo.
- 25 **Ejemplo de compuesto 40.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-hexilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 41.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.
- 30 **Ejemplo de compuesto 42.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxi-3-fenilpropil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 43.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 44.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(2-ciclohexil-1-hidroxietil)fenilo.
- 35 **Ejemplo de compuesto 45.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(3-ciclohexil-1-hidroxipropil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 46.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(ciclohexil(hidroxi)metil)fenilo.
- 40 **Ejemplo de compuesto 47.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(ciclohexilmetil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 48.** El compuesto de acuerdo a cualquiera de los ejemplos de compuestos 1, 2, y 8-23 en el que B es 4-(hidroxi(fenil)metil)fenilo.

Los siguientes son ejemplos hipotéticos de composiciones, kits, procedimientos, usos, y medicamentos que emplean los ejemplos hipotéticos de compuestos.

45 **Ejemplo de composición:**

Una composición que comprende un compuesto de acuerdo a uno cualquiera de los ejemplos de compuestos 1 a 48, en la que dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

Ejemplos de medicamento:

Uso de un compuesto de acuerdo a uno cualquiera de los ejemplos de compuestos 1 a 48 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

- 5 Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo a uno cualquiera de los ejemplos de compuestos 1 a 48, en el que dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

Ejemplo de uso:

Uso de un compuesto de acuerdo a uno cualquiera de los ejemplos de compuestos 1 a 48 que comprende administrarlo a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

Ejemplo de kit:

- 10 Un kit que comprende una composición que comprende un compuesto de acuerdo a uno cualquiera de los ejemplos de compuestos 1 a 48, un contenedor, e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

- 15 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que mantiene la actividad del compuesto original y no imparte ningún efecto nocivo o desfavorable adicional al sujeto al que se administra y en el contexto en que se administra en comparación con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que puede formarse in vivo como consecuencia de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se transforma en un ácido o sal.

- 20 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono o polivalente. De particular interés son los iones inorgánicos litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas pueden hacerse con aminas, en particular sales de amonio como mono-, di- y trialquil aminas o etanol aminas. Las sales también pueden formarse con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, como una amina o un anillo de piridina.

- 25 Un éster puede derivarse de un ácido carboxílico de C₁ (es decir, el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural), o un éster puede derivarse de un grupo funcional ácido carboxílico en otra parte de la molécula, como en un anillo fenilo. Aunque no se pretende ser limitativo, un éster puede ser un éster de alquilo, un éster de arilo, o un éster de heteroarilo. El término alquilo tiene el significado que generalmente es entendido por los expertos en la técnica y se refiere a restos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Los ésteres de alquilo C₁₋₆ son particularmente útiles, en los que la parte alquilo del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, t-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y combinaciones de estos que tienen de 1-6 átomos de carbono, etc.

- 30 Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que para la administración o la fabricación de medicamentos los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables que de por sí son bien conocidos en la técnica. Específicamente, un fármaco que se administrará sistémicamente, puede ser confeccionado en forma de polvo, píldoras, comprimidos o similares, o como una solución, emulsión, suspensión, aerosoles, jarabe o elixir adecuados para la administración oral o parenteral o por inhalación.

- 35 Para formas de dosificación sólidas o medicamentos, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, entre otros, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, los polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólidas pueden ser no revestidas o pueden ser revestidas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Estas pueden también ser revestidas mediante la técnica descrita en las Patentes de Estados Unidos Núm. 4.256.108, 4.166.452, y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las formas de dosificación líquidas administrables farmacéuticamente pueden, por ejemplo, comprender una solución o suspensión de uno o más de los compuestos actualmente útiles y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener pequeñas cantidades de sustancias no tóxicas auxiliares como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores del pH, etc.
- 45 Ejemplos típicos de estos agentes auxiliares son acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Los procedimientos reales de preparación de estas formas de dosificación se conocen, o serán evidentes para los expertos en esta técnica, por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. 16th Edition, 1980. La composición de la formulación que se administrará, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útiles en una
- 50 cantidad efectiva para proporcionar el efecto terapéutico deseado.
- 55

- 5 La administración parenteral se caracteriza generalmente por inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden ser preparados en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables que se administrarán también pueden contener pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores del pH, y similares.
- 10 La cantidad del compuesto o compuestos actualmente útiles administrados depende del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico a tratar, de la gravedad y naturaleza de la condición del mamífero, de la forma de administración, de la potencia y la farmacodinamia del compuesto o compuestos en particular empleados, y del juicio del médico prescriptor. Las dosis terapéuticamente efectivas del compuesto o compuestos actualmente útiles pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.
- 15 Un líquido que es aceptable oftálmicamente se formula de manera tal que puede administrarse por vía tópica en el ojo. La comodidad debe maximizarse tanto como sea posible, aunque en ocasiones las consideraciones de formulación (por ejemplo, la estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad menos que óptima. En caso que la comodidad no pueda maximizarse, el líquido debe ser formulado de manera tal que sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Además, un líquido oftálmicamente aceptable debe ser envasado para un solo uso, o contener un conservante para evitar la contaminación durante los usos múltiples.
- 20 Para la aplicación oftálmica, las soluciones o medicamentos suelen prepararse usando solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas deben mantenerse preferentemente a un pH cómodo con un sistema de amortiguación del pH adecuado. Las formulaciones pueden contener también conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.
- 25 Los conservantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato de fenilmercurio y nitrato de fenilmercurio. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden utilizarse varios vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, entre otros, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa; poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.
- 30 Pueden añadirse ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, entre otros, sales, especialmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.
- 35 Pueden utilizarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre y cuando la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. En consecuencia, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden utilizarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones, según sea necesario.
- 40 En una línea similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, entre otros, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.
- Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque otros agentes quelantes también pueden utilizarse en lugar o junto con este.

Los componentes suelen utilizarse en las siguientes cantidades:

Componente	Cantidad (% p/v)
principio activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
ajustador de tonicidad	1-10
tampón	0,01-10
ajustador de pH	c.s. pH 4,5-7,5
antioxidante	según sea necesario
tensioactivo	según sea necesario

(Continuación)

Componente	Cantidad (% p/v)
agua purificada	según sea necesario para completar 100%

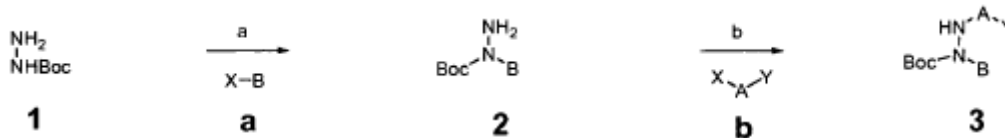
- 5 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto desvelado en la presente memoria. Las formulaciones tópicas pueden en general estar comprendidas por un vehículo farmacéutico, cosolvente, emulsionante, mejorador de la penetración, sistema conservante, y emoliente.
- La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la condición a tratar; la selección de la dosis apropiada es bien conocida por el artesano experto.
- 10 Los compuestos descritos en la presente memoria son también útiles en combinación con otros fármacos útiles para el tratamiento de glaucoma u otras condiciones.
- Para el tratamiento de glaucoma, se contempla el tratamiento combinado con las siguientes clases de fármacos:
- β-Bloqueantes (o antagonistas β-adrenérgicos) incluyendo carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemihidrato de timolol, maleato de timolol, antagonistas β1-selectivos como betaxolol, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos;
- 15 Agonistas adrenérgicos incluyendo
- agonistas adrenérgicos no selectivos como borato de epinefrina, clorhidrato de epinefrina y dipivefrina, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos; y
- agonistas α2-adrenérgicos selectivos como apraclonidina, brimonidina, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos;
- 20 Inhibidores de la anhidrasa carbónica como acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos;
- Agonistas colinérgicos incluyendo
- agonistas colinérgicos de acción directa como carbacol, clorhidrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, pilocarbina, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos;
- 25 inhibidores de la colinesterasa como demecarium, ecotiofato, fisostigmina, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos;
- Antagonistas de glutamato y otros agentes neuroprotectores como bloqueadores de canales de Ca²⁺ como memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofanol, dextrometorfano, CGS-19755, dihidropiridinas, verapamilo, emopamilo, benzotiazepinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 y fármacos relacionados, fluspirileno, eliprodil, ifenprodil, CP-101, 606, tibalosina, 2309BT, y 840S, flunarizina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, barnidipina, verapamilo, lidoflazina, prenilamina lactato, amilorida, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos;
- 30 Prostamidas como bimatoprost, o sales farmacéuticamente aceptables de estos; y
- 35 Prostaglandinas incluyendo travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidro-cloprostenol, isopropil unoprostone, latanoprost y similares.
- Cannabinoides incluyendo agonistas CB1 como WIN-55212-2 y CP 55940, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.
- Para el tratamiento de enfermedades que afectan al ojo incluyendo glaucoma, estos compuestos pueden administrarse por vía tópica, periocular, ocular, o por cualquier otro medio eficaz conocido en la técnica.
- 40 Además del tratamiento del glaucoma, se considera que los agonistas selectivos de la prostaglandina EP₂ tienen varios usos médicos. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Núm. 6.437.146 enseña el uso de agonistas selectivos de prostaglandina EP₂ "para tratar o prevenir la inflamación y el dolor en articulaciones y músculos (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoidea, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), afecciones inflamatorias de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eczema, dermatitis, etc.), afecciones inflamatorias oculares (por ejemplo, conjuntivitis, etc.), trastornos pulmonares en los que está involucrada la inflamación (por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad del colombófilo, pulmón de granjero, etc.), afección del tracto gastrointestinal asociada con inflamación (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atrófica,
- 45

gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome de intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y tumescencia después de operación o lesión, fiebre, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación, enfermedad alérgica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes tipo I, complicaciones diabéticas (microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, etc.), síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveítis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer, disfunción renal (nefritis, síndrome nefrótico, etc.), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis, etc.), disfunción gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) choque, enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anormal como osteoporosis (especialmente, osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, osteolisis, hipercalcemia secundaria a cáncer con o sin metástasis en huesos, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis, (especialmente, urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis proliferativa mesangial, edema (por ejemplo, edema cardíaco, edema cerebral, etc.), hipertensión como hipertensión maligna o similar, tensión premenstrual, cálculos urinarios, oliguria, como la causada por insuficiencia aguda o crónica, hiperfosfaturia, o similares”.

La Patente de Estados Unidos Núm. 6.710.072 enseña el uso de agonistas de EP₂ para el tratamiento o la prevención de “osteoporosis, estreñimiento, trastornos renales, disfunción sexual, calvicie, diabetes, cáncer y en el trastorno de la regulación inmune... varias enfermedades fisiopatológicas incluyendo infarto agudo de miocardio, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva y angina de pecho”.

Estos compuestos también pueden utilizarse para tratar o prevenir enfermedades que afectan a la parte posterior del ojo incluyendo maculopatías/degeneración de la retina, como degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) no exudativa, degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) exudativa, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, neuroretinopatía macular aguda, coriorretinopatía central serosa, edema macular cistoide, y edema macular diabético; uveítis/ retinitis/ coroiditis como epitelopatía pigmentaria placoides multifocal aguda, enfermedad de Behcet, retinocoroidopatía en perdigones, infecciosas (sífilis, Lyme, tuberculosis, toxoplasmosis), uveítis intermedia (pars planitis), coroiditis multifocal, síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes (SMPBE), sarcoidosis ocular, escleritis posterior, coroiditis serpiginosa, fibrosis subretiniana y síndrome de uveítis, síndrome de Vogt-Koyanagi y Harada; enfermedades vasculares/ enfermedades exudativas como enfermedad arterial oclusiva retiniana, oclusión de vena central de la retina, coagulación intravascular diseminada, oclusión de rama venosa retiniana, cambios hipertensos del fondo de ojo, síndrome de isquemia ocular, microaneurismas arteriales de la retina, enfermedad de Coat, telangiectasia parafoveal, oclusión venosa hemi-retiniana, papiloflebitis, oclusión de arteria central de la retina, oclusión de rama de la arteria retiniana, enfermedad de las arterias carótidas (EAC), angeítis de rama congelada, retinopatía de células falciformes y otras hemoglobinopatías, estrías angioides, vitreoretinopatía exudativa familiar, y enfermedad de Eales; condiciones traumáticas/ quirúrgicas como oftalmía simpática, enfermedad retiniana uveítica, desprendimiento de retina, traumatismos, afecciones causadas por láser, afecciones causadas por terapia fotodinámica, fotocoagulación, hipoperfusión durante la cirugía, retinopatía por radiación, y retinopatía por trasplante de médula ósea; trastornos proliferativos como retinopatía vítrea proliferativa y membranas epiretinianas, y retinopatía diabética proliferativa; trastornos infecciosos como histoplasmosis oculares, toxocariasis ocular, síndrome de histoplasmosis ocular presunta (SHOP), endoftalmítis, toxoplasmosis, enfermedades retinianas asociadas con infección por VIH, enfermedad coroidal asociada con infección por VIH, enfermedad uveítica asociada con infección por VIH, retinitis virales, necrosis retiniana aguda, necrosis retiniana externa progresiva, enfermedades retinianas fúngicas, sífilis ocular, tuberculosis ocular, neuroretinitis subaguda unilateral difusa, y miasis; trastornos genéticos como retinitis pigmentosa, enfermedades sistémicas con distrofias retinianas asociadas, ceguera nocturna congénita estacionaria, distrofias de cono, enfermedad de Stargardt y fundus flavimaculatus, enfermedad de Best, distrofia en patrón del epitelio pigmentado de la retina, retinosquiasis ligada al cromosoma X, distrofia de fondo de Sorsby, maculopatía benigna concéntrica, distrofia cristalina de Bietti, y pseudoxantoma elástico; desgarros/agujeros retinianos como desprendimiento de retina, agujero macular, y desgarró retiniano gigante; tumores como enfermedad retiniana asociada a tumores, hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, melanoma uveal posterior, hemangioma coroideo, osteoma coroideo, metástasis coroidea, hamartoma combinado de la retina y el epitelio pigmentado de la retina, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos del fondo ocular, astrocitoma de retina, y tumores linfoides intraocular; y otras enfermedades diversas que afectan a la parte posterior del ojo como coroidopatía punctata interna, epitelopatía pigmentaria placoides posterior aguda, degeneración retiniana miópica, y epitelitis pigmentaria retiniana aguda. Preferentemente, la enfermedad o afección es retinitis pigmentaria, retinopatía vítrea proliferativa (RVP), degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), retinopatía diabética, edema macular diabético, desprendimiento de retina, desgarró retiniano, uveítis, o retinitis por citomegalovirus.

Estos compuestos también son útiles en el tratamiento del asma.

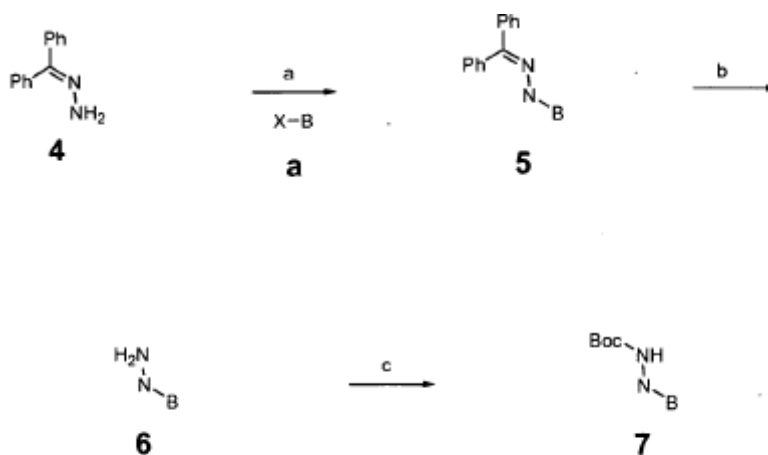
Procedimientos de síntesis**Esquema 1**

(a) a, CuI, MeN(H)CH₂CH₂N(H)Me, K₂CO₃, MeCN; (b) NaH, b, DMF

- 5 Aunque hay muchas maneras de los compuestos desvelados en la presente memoria, una síntesis ejemplar puede comenzar con hidracina N-Boc disponible en el comercio (**1**, también conocida como carbazato de t-butilo, Aldrich Chemical Company, ver Esquema 1). Se produce una N-arilación para dar **2** de acuerdo con el procedimiento de Buchwald catalizado por cobre (Org. Lett. 2001, 3, 3803-3805), utilizando una gran variedad de bromofenilos sustituidos y otros compuestos bromoarílicos **a**. Los haloarenos **a** están disponibles en el comercio o pueden ser
- 10 hecho de acuerdo con los procedimientos de la literatura publicada. Por ejemplo, la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 11/009.298, presentada el 10 de diciembre de 2004 y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 60/742.779 presentada el 6 de diciembre de 2005, desvela procedimientos para hacer una serie de compuestos bromofenilos sustituidos útiles. Estos procedimientos también pueden adaptarse fácilmente a otros compuestos bromoarílicos como bromotienilo sustituido, bromofurilo sustituido, bromopiridinilo sustituido,
- 15 bromonaftilo sustituido, bromobenzotienilo sustituido, y similares. El intermedio **2** es alquilado posteriormente en N' utilizando electrófilos **b** para proporcionar el intermedio **3**.

Los ejemplos de **b** incluyen 7-bromoheptanoato de etilo (disponible en el comercio de Aldrich Chemical Company) y 7-bromohept-5-inoato de metilo (Org. Synth. 1993, Collect. Vol. VIII ,415-420). Los ejemplos de **b** también incluyen electrófilos que llevan grupos arilo y heteroarilo (por ejemplo, 4-(2-bromoetil)benzoato de metilo [disponible en un solo paso a partir de ácido 4-(2-bromoetil)benzoico disponible en el comercio] y 5-(3-bromopropil)-tiofeno-2-carboxilato de metilo [ver WO2004/037786]. Otros procedimientos para la preparación de **b** son fácilmente comprobados por los expertos en la técnica basándose en esta divulgación.

20

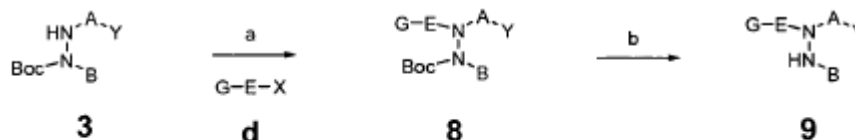
Esquema 2

(a) a, Pd(OAc)₂, BINAP, NaOt-Bu, toluene; (b) TsOH, H₂O, EtOH; (c) BOC₂O, CH₂Cl₂.

- 25 En otro ejemplo hipotético, la benzofenona hidrazona (**4**, Aldrich Chemical Company) sirve como el material indicado (ver Esquema 2). En este caso, se produce una N'-arilación para dar **5** de acuerdo con el procedimiento de Buchwald catalizado por paladio (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 6621-6622) utilizando una amplia variedad de bromofenilos sustituidos y otros compuestos bromoarílicos **a**. La desprotección revela la aril hidracina **6** que es protegida para dar N-Boc-N'-aril hidracina **7**. Una gran variedad de aril hidracinas sustituidas como **6** están
- 30 disponibles comercialmente.

Los intermediarios **2** y **7** son regioisómeros. En ciertos casos, la química de cobre utilizada para llegar a **2** también dará el compuesto **7** (ver Buchwald, anterior, y Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727-7729). La arilación catalizada por paladio también puede dar mezclas de regioisómeros (Wang, et al., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3543-3546), principalmente a favor del isómero **2**. Esto representa un enfoque alternativo al compuesto **7**.

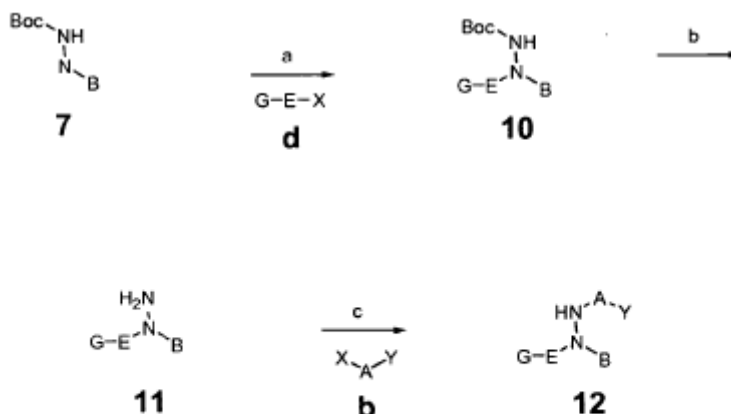
5

Esquema 3

(a) **d**, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; (b) TFA, CH₂Cl₂.

El intermedio **3** puede ser acilado o sulfonilado utilizando un haluro de acilo o sulfonilo apropiado **d** para dar un intermedio **8**. La eliminación del grupo protector Boc produce entonces el compuesto **9** (Esquema 3).

10 En otro ejemplo hipotético, el intermedio **7** puede ser acilado o sulfonilado utilizando un haluro de acilo o sulfonilo apropiado **d** para dar el intermedio **10**. La eliminación del grupo protector Boc y la alquilación de la amina resultante **11** producen entonces el compuesto **12** (Esquema 4). Los compuestos **9** y **12** pueden ser los compuestos diana, o pueden requerir desprotección(es) y/o funcionalización (dependiendo de la naturaleza de B e Y) para llegar a los compuestos diana.

15 **Esquema 4**

(a) **d**, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; (b) TFA, CH₂Cl₂. (c) NaH, **b**, DMF.

Sobre la base de esta divulgación, muchas otras formas de preparación de los compuestos desvelados en la presente memoria serán evidentes para una persona experta en la técnica.

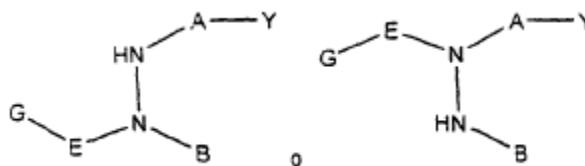
20 Una persona experta en la técnica comprende el significado de la estereoquímica asociadas con las características estructurales cuña rayada/ cuña sólida. Por ejemplo, un libro de texto introductorio de química orgánica (Francis A. Carey, *Organic Chemistry*, New York. McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) afirma que “una cuña indica un enlace que viene desde el plano del papel hacia el observador” y la cuña rayada, indicada como una “línea punteada”, “representa un enlace que retrocede desde el observador”.

25 El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal puede lograrse mediante la administración de los compuestos descritos en la presente memoria al mamífero que la sufre. Enfermedad inflamatoria intestinal describe una variedad de enfermedades caracterizadas por inflamación de los intestinos, que incluye entre otras, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El tratamiento puede lograrse mediante la administración oral, por supositorio, o la administración parenteral, o algún otro procedimiento adecuado.

- Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, el suministro de los compuestos desvelados en la presente memoria al colon a través de formas de dosificación oral puede lograrse por cualquiera de una serie de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las revisiones de Chourasia y Jain en *J Pharm Pharmaceut Sci* 6 (1): 33-66, 2003 y Shareef et al (*AAPS PharmSci* 2003; 5 (2) Article 17) describen una serie de procedimientos útiles. Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención en cualquier forma, estos procedimientos incluyen: 1) la administración de un profármaco, que incluye un profármaco basado en azo o carbohidrato; 2) el revestimiento del fármaco, o la encapsulación o impregnación del fármaco en un polímero diseñado para su suministro al colon; 3) el suministro con liberación gradual del fármaco; 4) el uso de un sistema bioadhesivo; y similares.
- Aunque no se pretende quedar ligado en modo alguno a la teoría, se cree que la microflora intestinal es capaz de la escisión reductora de una unión azo que deja a los dos átomos de nitrógeno como grupos funcionales amina. Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, el enfoque del profármaco azo se ha utilizado para suministrar ácido 5-aminosalicílico al colon de seres humanos en ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. También se cree que las bacterias del tracto gastrointestinal inferior tienen enzimas que pueden digerir glucósidos, glucurónidos, ciclodextrinas, dextranos, y otros carbohidratos, y se ha demostrado que profármacos éster formados a partir de estos carbohidratos suministran fármacos originales activos selectivamente al colon. Por ejemplo, estudios in vivo e in vitro en ratas y cobayos con profármacos de dexametasona, prednisolona, hidrocortisona y fludrocortisona, sugieren que los conjugados de glucósido pueden ser útiles para el suministro de esteroides en el colon humano. Otros estudios in vivo han sugerido que los profármacos de glucurónidos, ciclodextrina, y dextrano de fármacos anti-inflamatorios esteroides o no esteroides son útiles para el suministro de estos fármacos al tracto gastrointestinal inferior. Se ha demostrado que una amida de ácido salicílico y ácido glutámico es útil para el suministro de ácido salicílico al colon del conejo y el perro.
- Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, pueden utilizarse polímeros de carbohidratos como amilasa, arabinogalactano, quitosano, sulfato de condroitina, dextrano, goma guar, pectina, xilina, y similares, o polímeros que contienen un grupo azo para revestir un compuesto farmacológico, o un fármaco puede ser impregnado o encapsulado en el polímero. Se cree que después de la administración oral, los polímeros se mantienen estables en el tracto gastrointestinal superior, pero son digeridos por la microflora del tracto gastrointestinal inferior liberando de este modo el fármaco para el tratamiento.
- Los polímeros que son sensibles al pH también pueden ser utilizados ya que el colon tiene un pH más alto que el tracto gastrointestinal superior. Estos polímeros están disponibles en el comercio. Por ejemplo, Rohm Pharmaceuticals, Darmstadt, Alemania, ofrece comercialmente polímeros y copolímeros basados en metacrilato dependientes del pH que tienen solubilidades que varían en diferentes intervalos de pH en función del número de grupos carboxilato libres en el polímero bajo el nombre comercial Eudragit®. Varias formas de dosificación de Eudragit® se utilizan actualmente para suministrar salsalazina para el tratamiento de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. También se han estudiado sistemas de liberación gradual, sistemas bioadhesivos, y otros sistemas de suministro.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tienen una estructura



5 o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico;

en las que Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

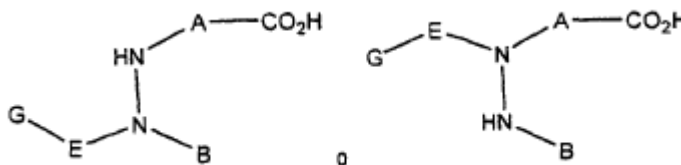
10 A es $-(CH_2)_6-$, cis $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y n es 1, 2, 3, o 4, y en el que 1 $-CH_2-$ puede ser reemplazado por S u O, y 1 $-CH_2-CH_2-$ puede ser reemplazado por $-CH=CH-$ o $-C=C-$;

E es SO_2 , CO, o CS;

G es alquilo, arilo o heteroarilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono; y

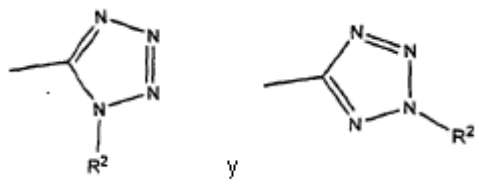
15 B es arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 el cual es un ácido carboxílico, dicho ácido carboxílico que tiene una estructura



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

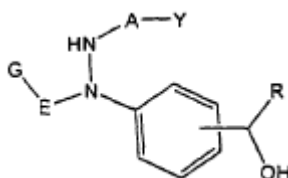
20 3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Y se selecciona de CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



en las que R^2 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo no sustituido, o bifenilo no sustituido.

4. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que B es fenilo sustituido.

25 5. El compuesto de la reivindicación 4 que tienen una estructura

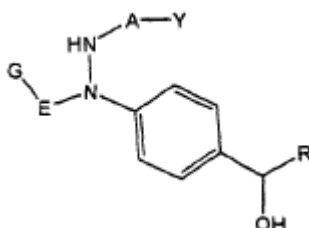


o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un profármaco del mismo;

R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R es alquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene una estructura

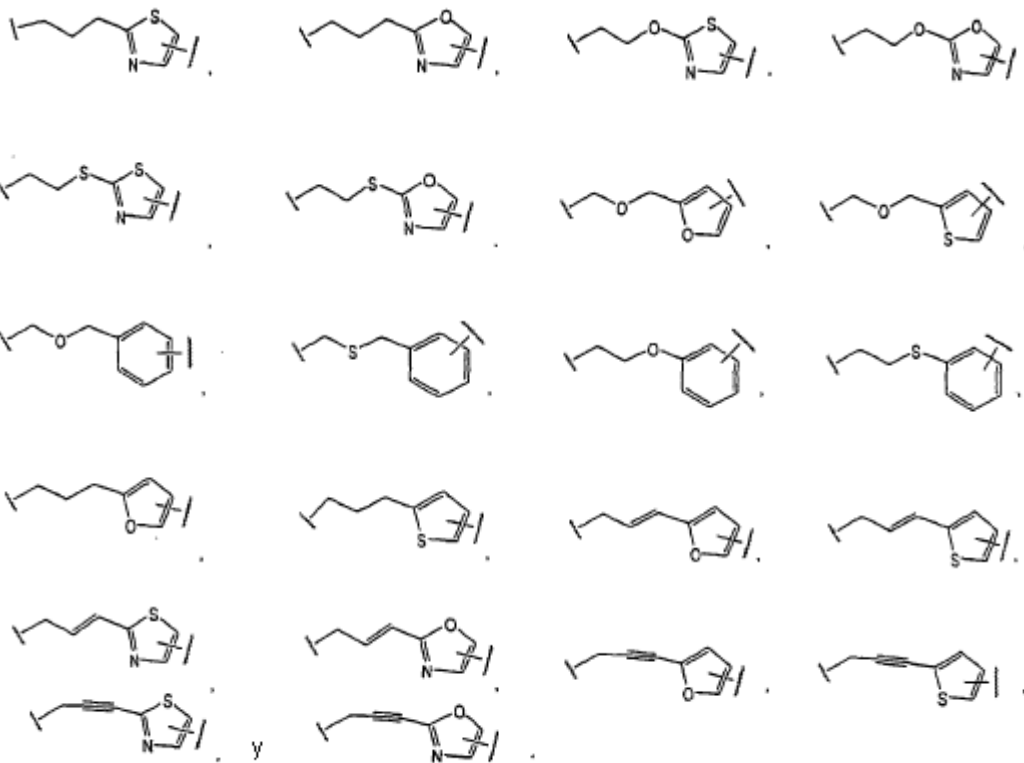


5

o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, o un profármaco del mismo;

R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

8. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que A tiene una estructura seleccionada de:

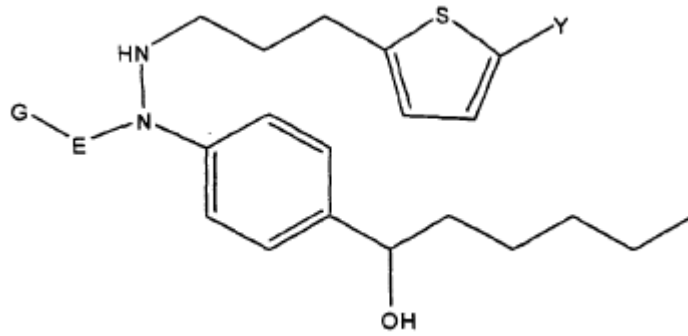


10

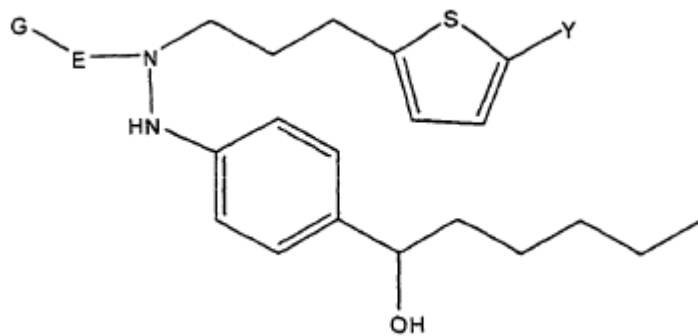
9. El compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que A es 6-hexilo o (Z)-6-hex-4-enilo.

10. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 en el que B es 4-(1-hidroxihexil)fenilo.

11. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene una estructura:



o



12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que Y es $-\text{CO}_2\text{H}$ o $-\text{CO}_2\text{R}^3$, en el que R^3 es alquilo C_{1-6} .
- 5 13. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en un procedimiento de tratamiento del glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.
14. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en un procedimiento de reducción de la presión intraocular en un mamífero.
- 10 15. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.