



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 920**

51 Int. Cl.:
A61K 31/397 (2006.01)
C07D 205/08 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06758920 .0**
96 Fecha de presentación : **02.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1877050**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2008**

54 Título: **Beta-lactamas sustituidas y su uso en medicina.**

30 Prioridad: **06.05.2005 US 678402 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.11.2011

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

72 Inventor/es: **Old, David, W.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 920 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

Beta-lactamas sustituidas y su uso en medicina

Antecedentes

5 Los agentes hipotensivos oculares son útiles en el tratamiento de diversas afecciones hipertensivas oculares tales como episodios hipertensivos oculares post-quirúrgicos y posteriores a una trabeculectomía con láser, glaucoma y como complementos prequirúrgicos.

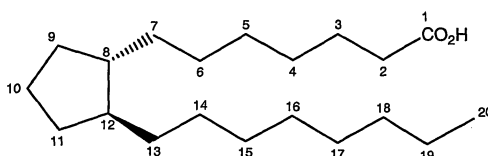
10 El glaucoma es una enfermedad ocular caracterizada por aumento de la presión intraocular. En base a su etiología, el glaucoma se ha clasificado en primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de cierre en ángulo abierto o en ángulo agudo o crónico. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares pre-existentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata agrandada.

15 Las causas subyacentes de glaucoma primario aún no se conocen. El aumento de tensión intraocular se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está obstruido. En glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración se estrecha y el iris puede obstruir la malla trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar a la raíz del iris hacia delante contra el ángulo y puede producir bloqueo pupilar y precipitar así un ataque agudo. Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma ángulo cerrado agudo de diversos grados de gravedad.

20 El glaucoma secundario está producido por cualquier interferencia en el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente, en el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape acuoso causando sinequia posterior completa en iris abombado y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son los tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo ocular, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular.

25 Considerando todos los tipos de forma conjunta, el glaucoma se produce aproximadamente en el 2 % de todas las personas mayores de 40 años y puede ser asintomático durante años antes de avanzar a la rápida pérdida de visión. En casos en los que la cirugía no está indicada, los antagonistas tópicos de β -adrenorreceptores han sido tradicionalmente los fármacos de elección para el tratamiento del glaucoma.

30 Algunos eicosanoides y sus derivados están actualmente disponibles en el mercado para su uso en el tratamiento de glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas pueden describirse como derivados de ácido proanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:



35 Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y de los sustituyentes que lleva el anillo alicíclico del esqueleto de ácido proanoico. Una clasificación adicional se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)] y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicada por α o β [por ejemplo prostaglandina F_{2a} (PGF₂ β)].

40 Se cree que los agonistas selectivos de prostaglandina EP₂ tienen varios usos médicos. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.437.146 enseña el uso de agonistas selectivos de prostaglandina EP₂ "para el tratamiento o la prevención de inflamación y el dolor en articulaciones y músculos (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), afección cutánea inflamatoria (por ejemplo, quemadura solar, quemaduras, eccema, dermatitis, etc.), afección ocular inflamatoria (por ejemplo, conjuntivitis, etc.), trastorno pulmonar en el que está implicado la inflamación (por ejemplo, asma, bronquitis, alveolitis alérgica del avicultor, neumopatía del agricultor, etc.), afección del tracto gastrointestinal asociada con inflamación (por ejemplo, afta, enfermedad de Chronn, gastritis atrófica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, ileitis regional, síndrome de intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y tumescencia después una operación o lesión, pirexia, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación, enfermedad alérgica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjgren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes de tipo I, complicación diabética (microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, etc.), síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveitis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer, disfunción

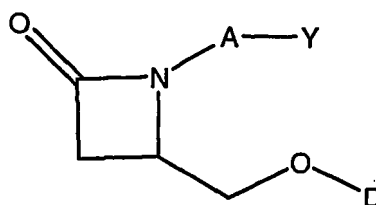
renal (nefritis, síndrome nefrítico, etc.), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis, etc.), disfunción gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) choque, enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anómalo tal como osteoporosis (especialmente, osteoporosis postmenopáusica), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de malignidad con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia cancerosa, calculosis, litiasis (especialmente, urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis proliferativa mesangial, edema (por ejemplo edema cardiaco, edema cerebral, etc.), hipertensión tal como hipertensión maligna o similares, tensión premenstrual, cálculos urinarios, oliguria tal como la causada por fallo agudo o crónico, hiperfosfaturia o similares".

La Patente de Estados Unidos N° 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 trastornos de la regulación inmune... diversas enfermedades patofisiológicas incluyendo infarto de miocardio agudo, trombosis vascular, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiaca isquémica, fallo cardiaco congestivo y angina de pecho".

El documento US 2003/0120079 describe análogos de prostaglandina 8-aza-11-desoxi y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades.

15 **Descripción de la invención**

Se describe en el presente documento un compuesto que comprende



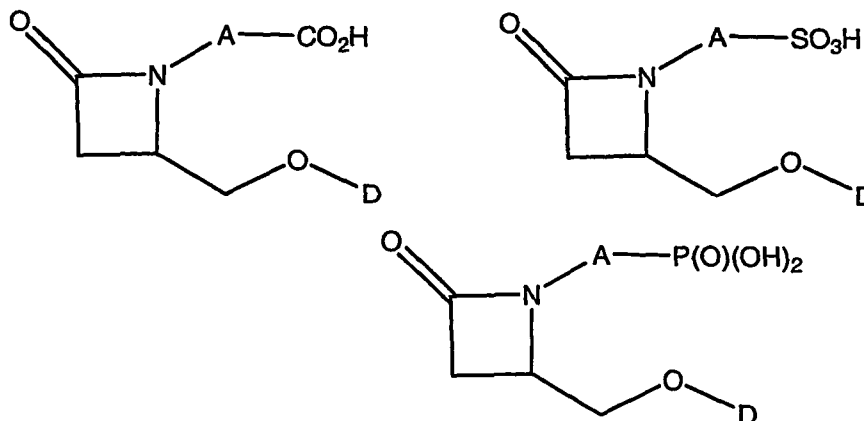
o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o un metabolito del mismo;

20 en la que Y es un es un grupo funcional de ácido orgánico, una amida o éster del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ o $-CH_2C=C-(CH_2)_3-$, en el que 1 ó 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos con 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 de 1 a 4, y en el que un CH_2 puede estar sustituido con S u O; y

25 D es arilo o heteroarilo.

Y es un grupo funcional de ácido orgánico, o una amida o éster del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo. Un grupo funcional de ácido orgánico es un una molécula orgánica o grupo funcional ácido. Aunque no se pretende que sean limitantes, los grupos funcionales de ácido orgánico comprenden generalmente un óxido de carbono, azufre o fósforo. Por lo tanto, aunque no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna manera, en ciertos compuestos Y es un grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfónico, es decir, una de las estructuras que se muestran a continuación.

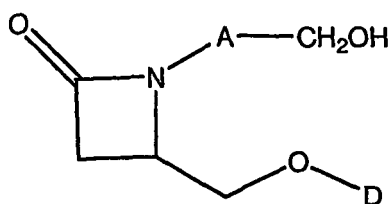


También se contemplan sales de cualquiera de estos ácidos de cualquier forma farmacéuticamente aceptable.

Además, también se contempla una amida o un éster de uno de los ácidos orgánicos mostrados anteriormente que comprende hasta 12 átomos de carbono. En un éster, un resto hidrocarbilo reemplaza un átomo de hidrógeno de un ácido tal como en un éster de ácido carboxílico, por ejemplo CO_2Me , CO_2Et .

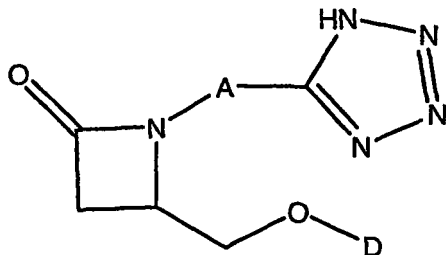
- 5 En una amida, un grupo amina reemplaza OH del ácido. Los ejemplos de amidas incluyen $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ y $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, en las que R^2 es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo o bifenilo. Restos, tales como $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$, también son amidas del ácido carboxílico a pesar del hecho de que también puede considerarse que son amidas del ácido sulfónico $\text{R}^2\text{-SO}_3\text{H}$.

- 10 Aunque sin pretender limitar el alcance de la invención de ninguna manera, Y también puede ser hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono. Por lo tanto, son posibles compuestos que tienen una estructura como la que se muestra a continuación.



Además, también son posibles éteres de estos compuestos. Un éter es un grupo funcional en el que un hidrógeno de un hidroxilo está reemplazado por carbono, por ejemplo, Y es CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

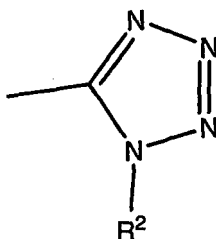
- 15 Finalmente, aunque sin pretender limitar el alcance de la invención de ninguna manera, Y puede ser un grupo funcional tetrazolilo, tal como compuestos que tienen una estructura de acuerdo con la siguiente fórmula.



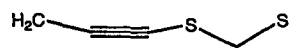
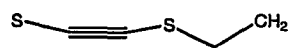
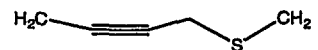
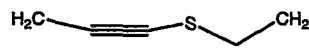
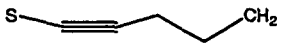
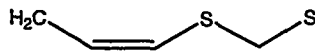
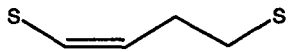
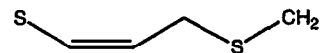
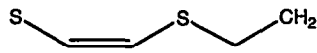
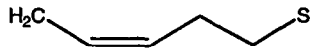
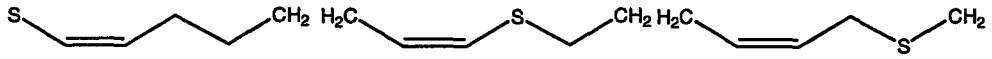
Un grupo funcional tetrazolilo sin sustituir tiene dos formas tautoméricas, que pueden convertirse rápidamente en medios acuosos o biológicos y son por tanto equivalentes a los otros. A continuación se muestran estos tautómeros.



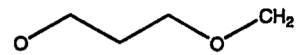
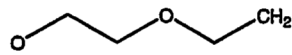
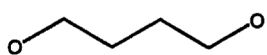
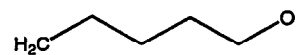
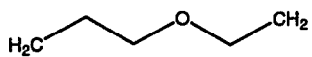
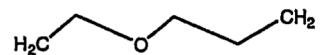
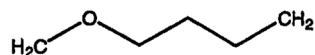
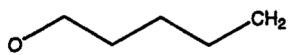
- 20 Además, si R^2 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo o bifenilo, también son posibles otras formas isoméricas del grupo funcional tetrazolilo, tal como el que se muestra a continuación, todas éstas se consideran dentro del alcance del término "tetrazolilo":

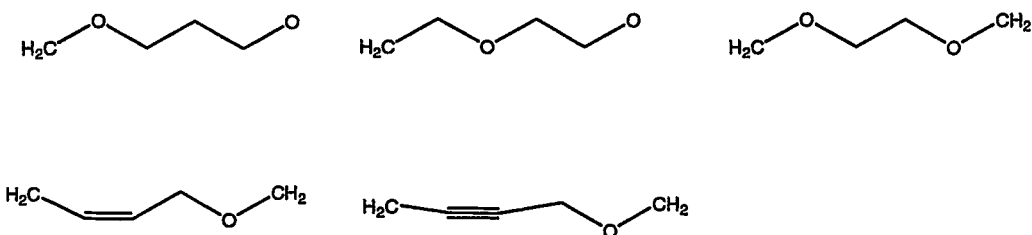


- 25 Aunque se pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera, en una realización, Y se selecciona entre

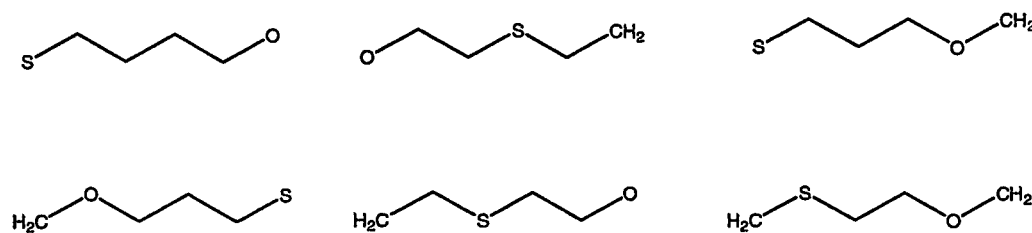


Como alternativa, A puede ser un resto sustituido con O, tal como uno de los siguientes.





Como alternativa, A puede estar sustituido tanto con O como con S en la cadena, tal como uno de los siguientes



5 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 de 1 a 4, y en el que uno CH₂ puede estar sustituido con S u O. En otras palabras, en una realización A comprende de 1 a 4 restos CH₂ y Ar, por ejemplo -CH₂-Ar-, $-(CH_2)_2-Ar-$, -CHZ-Ar-CHZ-, $-(CH_2)Ar-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$; o

A comprende O, de 0 a 3 restos CH₂ y Ar, por ejemplo, -O-Ar-, Ar-CH₂-O-, -O-Ar-(CH₂)₂-, -O-CH₂-Ar-, -O-CH₂-Ar-(CH₂)₂ o

10 A comprende S, de 0 a 3 restos CH₂ y Ar, por ejemplo, -S-Ar-, Ar-CH₂-S-, -S-Ar-(CH₂)₂-, -S-CH₂-Ar-, -S-CH₂-Ar-(CH₂)₂-, $-(CH_2)_2-S-Ar$.

En otra realización, la suma de m y o es de 2 a 4, en el que un CH₂ puede estar sustituido con S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 3, en el que un CH₂ puede estar sustituido con S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 2, en el que un CH₂ puede estar sustituido con S u O.

15 En otra realización, la suma de m y o es 4, en el que un CH₂ puede estar sustituido con S u O.

20 Interarileno o heterointerarileno se refiere a un anillo o un sistema de anillos arilo, o un anillo o sistema de anillos heteroarilo, que conecta dos partes diferentes de una molécula, es decir, las dos partes se unen al anillo en dos posiciones distintas. El interarileno o heterointerarileno pueden estar sin sustituir o sustituidos. El interarileno o heterointerarileno sin sustituir no tiene sustituyentes distintos de 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, sin sustituir o sustituido. En otra realización Ar es interfenileno (Ph). En otra realización A es $-(CH_2)_2-Ph-$. Los sustituyentes pueden tener 4 o menos átomos pesados, o en otras palabras, no átomos de hidrógeno. También se incluirá cualquier número de átomos de hidrógeno que se necesite para un sustituyente en particular. Por lo tanto, el sustituyentes puede ser

hidrocarbilo que tenga hasta 4 átomos de carbono, incluyendo alquilo hasta C₄, alquenilo, alquinilo;

hidrocarbilo hasta C₃;

CF₃;

30 halo, tal como F, Cl o Br;

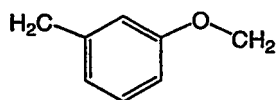
hidroxilo;

NH₂ y grupos funcionales de alquilamina hasta C₃;

otros sustituyentes que contengan N o S.

En una realización A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, en el que Ar es interfenileno, la suma de m y o es de 1 a 3, y en el que CH₂ puede estar sustituido con S u O.

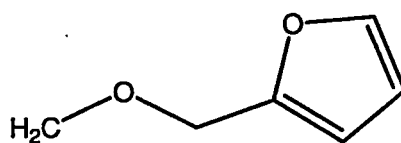
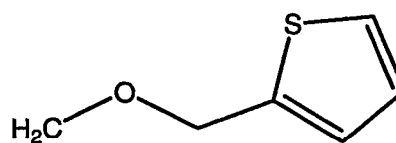
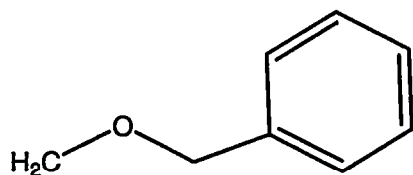
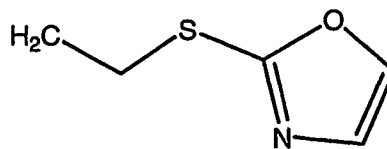
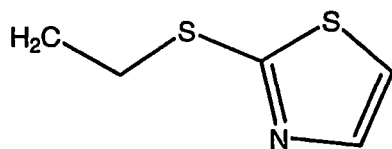
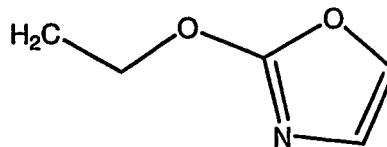
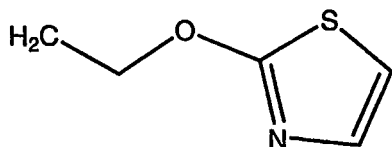
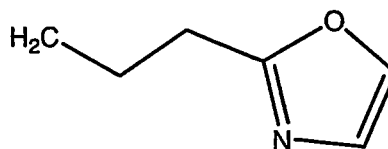
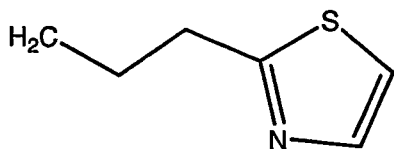
35 En otra realización A es -CH₂-Ar-OCH₂. En otra realización A es -CH₂-Ar-OCH₂- y Ar es interfenileno. En otra realización, Ar está unido en las posiciones 1 y 3, conocidas de otra forma como *m*-interfenileno, tal como cuando A tiene la estructura que se muestra a continuación.



En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ o $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, en el que 1 ó 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos con S u O; o A es $-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}-$, en el que un CH_2 puede estar sustituido con S u O.

5 En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ o $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, en el que 1 ó 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos con S u O; o A es $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$.

En otras realizaciones, A tiene una de las siguientes estructuras, en la que Y está unido al anillo aromático o heteroaromático.



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

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

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

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*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$.

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

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 $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$.

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

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

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

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

D es arilo o heteroarilo.

Arilo es un anillo o un sistema de anillos aromático sin sustituir o sustituido, tal como fenilo, naftilo, bifenilo.

20 Heteroarilo es un arilo que tiene uno o más átomos de N, O o S en el anillo, es decir un carbono del anillo está sustituido con N, O o S. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, imidazolilo e indolilo sin sustituir o sustituidos.

Los sustituyentes de arilo o heteroarilo pueden tener cada uno hasta 12 átomos distintos de hidrógeno y tantos átomos de hidrógeno como sea necesario. Por lo tanto, los sustituyentes pueden ser:

25 hidrocarbilo, tal como alquilo, alquenilo, alquinilo y similares, incluyendo hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico, y combinaciones de los mismos;

hidrocarbiloxi, se refiere a un O-hidrocarbilo, tal como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-ciclohexilo, etc., hasta 11 átomos de carbono;

hidroxihidrocarbilo, se refiere a un hidrocarbilo-OH, tal como CH_2OH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, etc., hasta 11 átomos de carbono;

30 sustituyentes nitrógeno, tales como NO_2 , CN, incluyendo amino, tales como NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$, NHCH_3 hasta 11 átomos de carbono;

sustituyentes carbonilo, tales como CO_2H , éster, amida; halógeno, tal como cloro, flúor, bromo;

fluorcarbilo, tal como CF_3 , CF_2CF_3 ;

sustituyentes de fósforo, tales como PO_3^{2-} ;

sustituyentes de azufre, incluyendo S-hidrocarbilo, SH, SO_3H , SO_2 -hidrocarbilo, SO_3 -hidrocarbilo.

35 En ciertas realizaciones, el número de átomos distintos de hidrógeno es 6 o inferior en un sustituyente. En otras realizaciones, el número de átomos distintos de hidrógeno es 3 o inferior en un sustituyente. En otras realizaciones, el número de átomos distintos de hidrógeno en un sustituyente es 1.

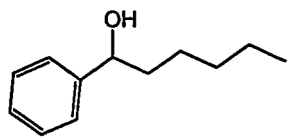
En ciertas realizaciones, los sustituyentes contienen únicamente hidrógeno, carbono, oxígeno, halógeno, nitrógeno y azufre. En otras realizaciones, los sustituyentes contienen únicamente hidrógeno, carbono, oxígeno y halógeno.

40 A menos que se indique otra cosa, las referencias a arilo, heteroarilo, fenilo, tienilo, benzotienilo y similares pretenden referirse tanto al resto sustituido como al resto sin sustituir.

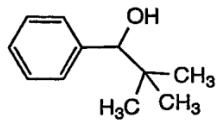
Por lo tanto, se contemplan en el presente documento compuestos en los que D es cualquiera de las clases o especies anteriores de arilo o heteroarilo.

45 Además, en una realización D es fenilo. En otra realización D es clorofenilo, significando fenilo con uno o más sustituyentes de cloro. En otra realización D es 3,5-diclorofenilo. En otra realización D es fenilo sin sustituir.

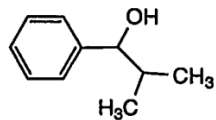
En otros compuestos útiles, D es una de las estructuras que se muestran a continuación, con el nombre correspondiente de las estructuras mostrado.



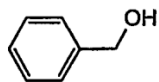
(1-hidroxihexil)fenilo



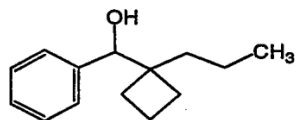
(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo



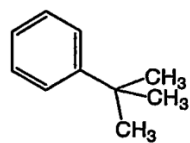
(1-hidroxi-2-emitilpropil)fenilo



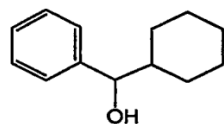
(hidroximetil)fenilo



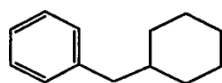
[(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo



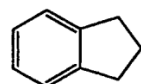
t-butilfenilo



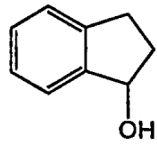
(ciclohexilhidroximetil)fenilo



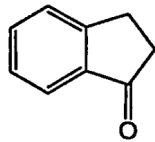
(ciclohexilmetil)fenilo



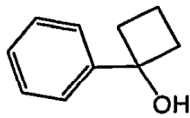
indanilo



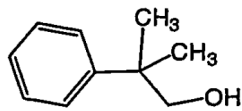
indanolilo



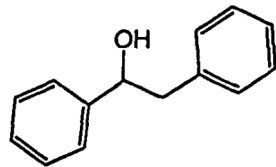
indanonilo



(1-hidroxiciclobutil)fenilo

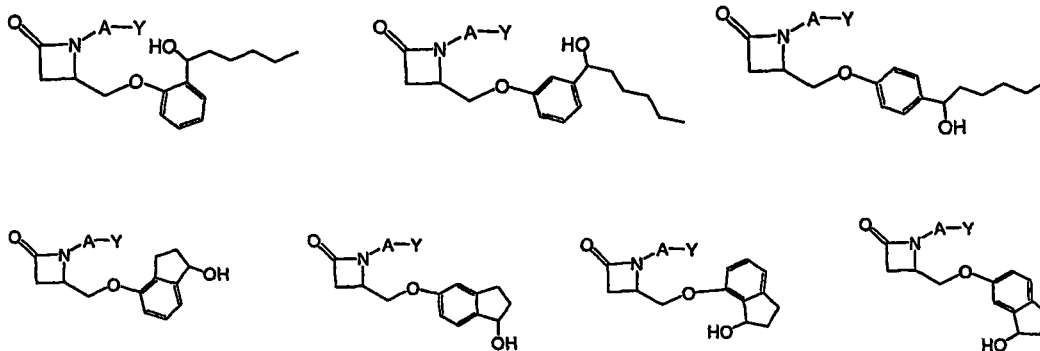


(2-metil-3-hidroxiopropil)fenilo



(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo

La unión a la parte restante de la molécula, es decir, el oxígeno del -OCH₂- conectado a la β-lactama ocurre en el anillo fenilo en cualquier posición. Por ejemplo, se contemplan los compuestos que se muestran a continuación, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.



5

En una realización D es (1-hidroxihexil)fenilo.

En otra realización D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.

En otra realización D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.

En otra realización D es (hidroximetil)fenilo.

- En otra realización D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización D es t-butilfenilo.
- En otra realización D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- 5 En otra realización D es indanilo.
- En otra realización D es indanolilo.
- En otra realización D es indanonilo.
- En otra realización D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- 10 En otra realización D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.
- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- 15 En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- 20 En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$, en el que mPh es m-interfenileno y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (1-hidroxihexil)fenilo.
- 25 En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- 30 En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$, en el que mPh es m-interfenileno y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- 35 En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo.

- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- 5 En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- 10 En otra realización A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- 15 En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- 20 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es (hidroximetil)fenilo.
- 25 En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (hidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (hidroximetil)fenilo.
- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- 30 En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- 35 En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.

- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenilo.
- 5 En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es t-butilfenilo.
- 10 En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es t-butilfenilo.
- 15 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es t-butilfenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es t-butilfenilo.
- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- 20 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- 25 En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- 30 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (ciclohexilhidroximetil)fenilo.
- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- 35 En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.

- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O}(\text{CH}_2)_4-$ y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- 5 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (ciclohexilmetil)fenilo.
- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es indanilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanilo.
- 10 En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es indanilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es indanilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es indanilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es indanilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanilo.
- 15 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es indanilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es indanilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O}(\text{CH}_2)_4-$ y D es indanilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es indanilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es indanilo.
- 20 En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es indanolilo.
- 25 En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es indanolilo.
- 30 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O}(\text{CH}_2)_4-$ y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es indanolilo.
- En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es indanolilo.
- En una realización A es $-(\text{CH}_2)_6-$ y D es indanonilo.
- En otra realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanonilo.
- 35 En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ y D es indanonilo.
- En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es indanonilo.
- En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es indanonilo.

- En otra realización A es *cis*-CH₂CH=CH-CH₂OCH₂- y D es indanonilo.
- En otra realización A es -CH₂CH≡CH-CH₂OCH₂- y D es indanonilo.
- En otra realización A es -(CH₂)₂S(CH₂)₃- y D es indanonilo.
- En otra realización A es -CH₂-Ph-OCH₂-, en el que Ph es interfenileno y D es indanonilo.
- 5 En otra realización A es -CH₂-mPh-OCH₂-, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es indanonilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-(CH₂)₄- y D es indanonilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-CH₂-Ar-, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es indanonilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-CH₂-Ar-, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es indanonilo.
- En una realización A es -(CH₂)₆- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- 10 En otra realización A es *cis* -CH₂CH=CH-(CH₂)₃- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂C≡C-(CH₂)₃- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -S(CH₂)₃S(CH₂)₂- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -(CH₂)₄OCH₂- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* -CH₂CH=CH-CH₂OCH₂- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- 15 En otra realización A es -CH₂CH≡CH-CH₂OCH₂- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -(CH₂)₂S(CH₂)₃- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-Ph-OCH₂-, en el que Ph es interfenileno y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-mPh-OCH₂-, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-(CH₂)₄- y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- 20 En otra realización A es -CH₂-O-CH₂-Ar-, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-CH₂-Ar-, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (1-hidroxiciclobutil)fenilo.
- En una realización A es -(CH₂)₆- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* -CH₂CH=CH-(CH₂)₃- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂C≡C-(CH₂)₃- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- 25 En otra realización A es -S(CH₂)₃S(CH₂)₂- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -(CH₂)₄OCH₂- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* -CH₂CH=CH-CH₂OCH₂- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂CH≡CH-CH₂OCH₂- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -(CH₂)₂S(CH₂)₃- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- 30 En otra realización A es -CH₂-Ph-OCH₂-, en el que Ph es interfenileno y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-mPh-OCH₂-, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-(CH₂)₄- y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-CH₂-Ar-, en el que Ar es 2,5-intertienileno y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂-O-CH₂-Ar-, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (2-metil-3-hidroxipropil)fenilo.
- 35 En una realización A es -(CH₂)₆- y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.
- En otra realización A es *cis* -CH₂CH=CH-(CH₂)₃- y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.
- En otra realización A es -CH₂C≡C-(CH₂)₃- y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

En otra realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

En otra realización A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

En otra realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

5 En otra realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que Ph es interfenileno y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

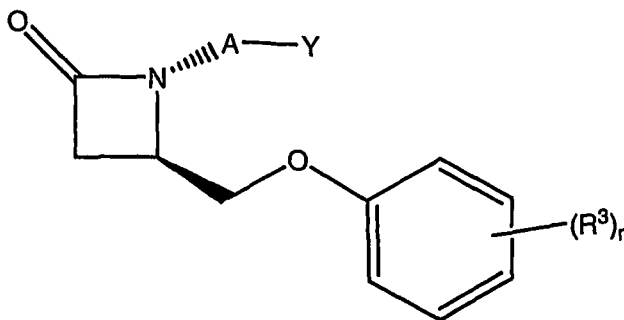
En otra realización A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfenileno y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

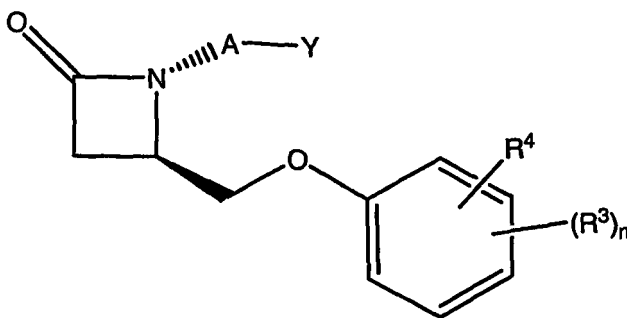
10 En otra realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en el que Ar es 2,5-interfurileno y D es (1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

Una realización comprende



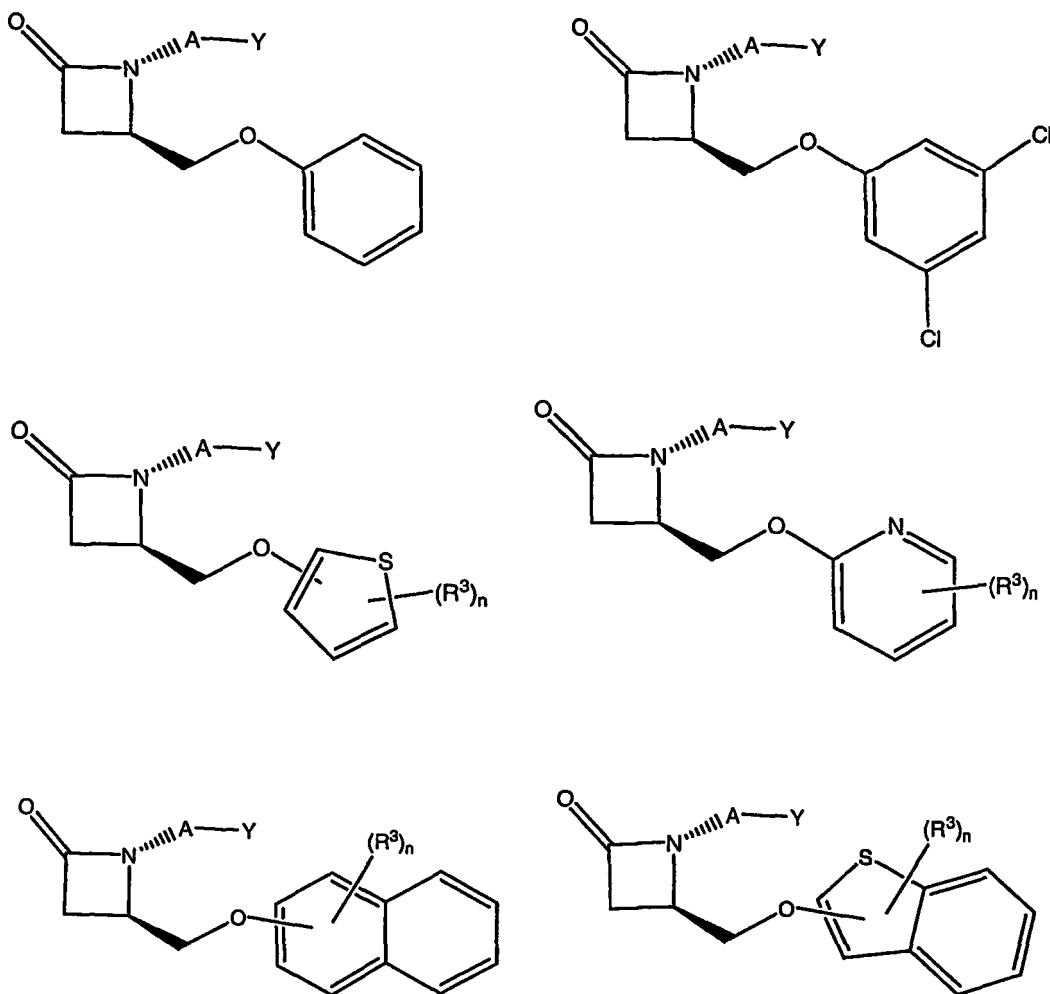
15 o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o metabolito del mismo;
 R^3 e independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 , OH, CN, NO_2 o CF_3 ; y
 n es 0, 1, 2 ó 3.

Otra realización comprende

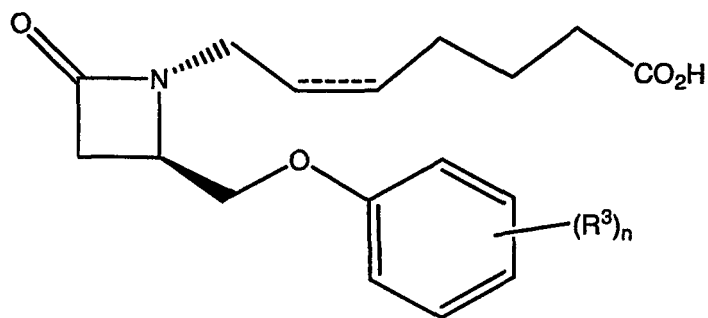


20 o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o metabolito del mismo;
 en el que A e Y son como se han descrito en el presente documento;
 R^3 es independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 , OH, CN, NO_2 , o CF_3 ;
 R^4 es hidroxihidrocarbilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y
 n es 0, 1, 2 ó 3.

25 Otras realizaciones comprenden compuestos de acuerdo con las siguientes estructuras, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En estas realizaciones A se como se ha descrito en el presente documento; e
 Y, R^3 y n son como se han descrito en el presente documento.



Otra realización comprende



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o metabolito del mismo;

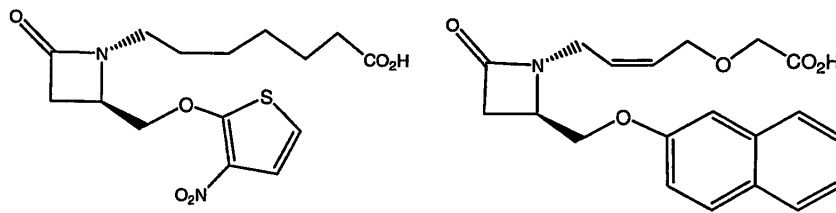
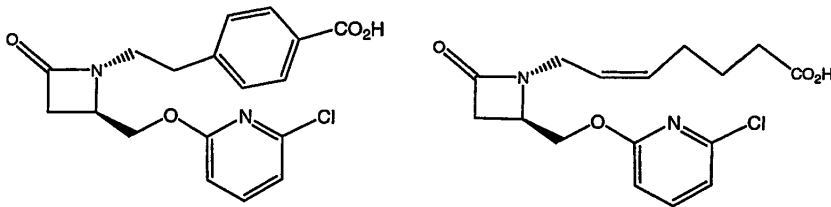
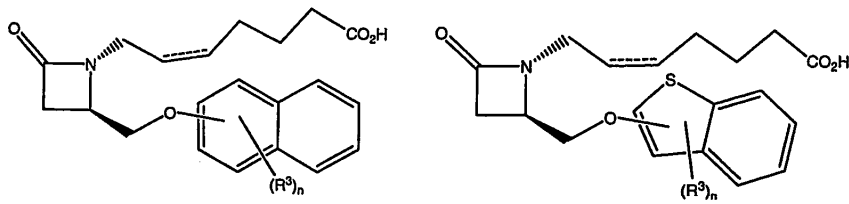
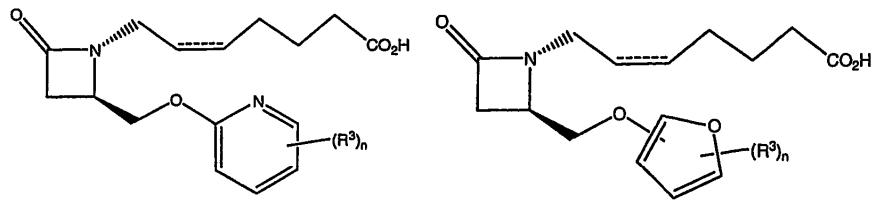
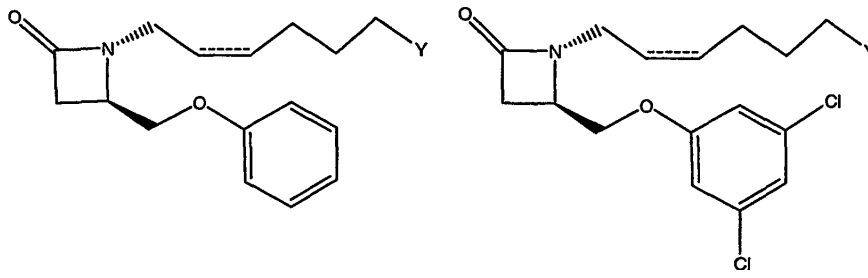
en el que una línea de puntos indica la presencia o ausencia de un enlace covalente

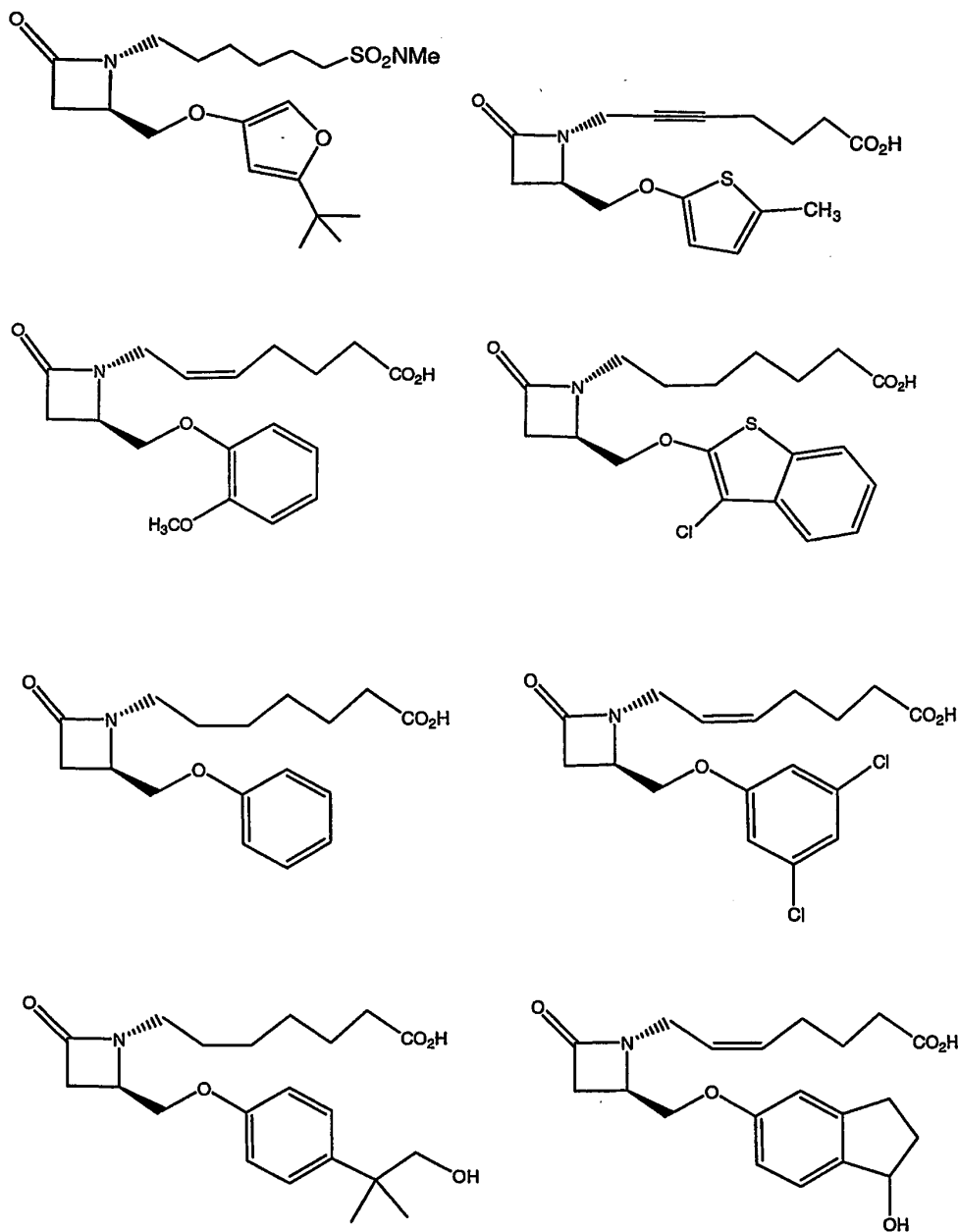
A es como se ha descrito en el presente documento;

R³ es independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH₂, OH, CN, NO₂, o CF₃; y

10 n es 0, 2 ó 3.

Otras realizaciones comprenden compuestos de acuerdo con la estructuras que se muestran a continuación, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En estas realizaciones Y, R³ y n son como se han descrito en el presente documento.





Otra realización es un compuesto que comprende una 4-(ariloximetil)azetidín-2-ona o una 4-(heteroariloximetil)azetidín-2-ona, sustituida en el nitrógeno de la beta lactama con una cadena α de prostaglandina, en el que dicho compuesto es activo en un receptor de prostaglandina EP2.

- 5 El ariloximetilo es metilo que tiene unido un sustituyente -OAr, en el que Ar es arilo. Heteroariloximetilo es metilo unido a un sustituyente -OHet, en el que Het es heteroarilo. El ariloxi o heteroariloxi está sustituido o sin sustituir, es decir, el arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Una cadena α de prostaglandina es cualquier resto que es la cadena α de cualquier prostaglandina conocida, es decir un análogo para los carbonos numerados 1-7 en la estructura de ácido prostanoico mostrada anteriormente.

- 10 También se contemplan las sales o profármacos o metabolitos farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados anteriormente.

La determinación de si un compuesto es activo en un receptor de prostaglandina EP2 está dentro de la competencia de un experto habitual en la materia. Aunque sin pretender limitar de ninguna manera el alcance de la invención, en los ejemplos en el presente documento también se proporciona un procedimiento para realizar dicha determinación.

Los compuestos descritos en este documento son útiles para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en mamíferos o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular. También son útiles para el tratamiento de las enfermedades descritas en la técnica como susceptibles al tratamiento por antagonistas de prostaglandina EP2, tales como las enumeradas anteriormente.

5 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que conserva la actividad del precursor y que no ejerce ningún efecto perjudicial o adverso adicional sobre el sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra, en comparación con el precursor. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que puede formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o una sal.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos ácidos funcionales pueden obtenerse de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ión mono o polivalente. Son de particular interés los iones inorgánicos, litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas pueden prepararse con aminas, particularmente sales de amonio tales como mono-, di- y trialkil aminas o etanolaminas. 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, tal como una amina o un anillo de piridina.

Un "profármaco" es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de la administración y el término debe interpretarse tan ampliamente en el presente documento como se entiende generalmente en la técnica. Aunque no se pretende limitar el alcance de la invención, la conversión puede producirse por hidrólisis de un grupo éster o cualquier otro grupo biológicamente lábil. Generalmente, pero no necesariamente, un profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto terapéuticamente activo en el que se convierte. Los profármacos de éster de los compuestos descritos en el presente documento se contemplan específicamente. Un éster puede obtenerse de un ácido carboxílico de C1 (es decir el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural) o un éster puede obtenerse de un grupo funcional ácido carboxílico en otra parte de la molécula, tal como en un anillo de fenilo. Aunque sin pretender ser limitante, un éster puede ser un éster de alquilo, un éster de arilo, o un éster de heteroarilo. El término alquilo tiene el significado generalmente entendido por los expertos en la materia y se refiere a restos de 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, aunque sin limitación, y 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 los mismos que tienen de 1-6 átomos de carbono.

Un metabolito se define ampliamente como un compuesto que se forma *in vivo* a partir del compuesto descrito.

Los expertos en la materia entenderán fácilmente que, para la administración o la preparación de medicamentos, los compuestos descritos en este documento pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que en sí mismos se conocen bien en la técnica. Específicamente, un fármaco para administrarlo sistémicamente, puede confeccionarse en forma de polvo, píldora, comprimido o similares o en forma de una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para administración oral o parenteral o inhalación.

Para formas de dosificación o medicamentos sólidos, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen, pero sin limitación, calidades farmacéuticas 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 sin recubrimiento o pueden tener un recubrimiento realizado por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 4.256.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación. Las formas de dosificación líquidas que pueden administrarse farmacéuticamente, pueden comprender, por ejemplo, una solución o suspensión de uno o más de los compuestos usados actualmente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se administrará también puede contener cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores de pH y similares. Los ejemplos típicos de dichos agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Los auténticos métodos de preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos, o serán evidentes, para los especialistas en la técnica; por ejemplo, véase el documento Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edición, 1980. La composición de la formulación que se administrará, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles actualmente en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración parenteral se caracteriza generalmente por inyección, por vía subcutánea, por vía intramuscular o por vía intravenosa. Los inyectables pueden prepararse de formas convencionales, en forma de soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o en forma de 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 cantidades mínimas de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de ajuste del pH y similares.

5 La cantidad del compuesto o compuestos usados actualmente administrada depende, por supuesto, del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico que se está tratando, de la gravedad y naturaleza de la afección del mamífero, de la manera de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos particulares empleados, y del criterio del facultativo que realiza la prescripción. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos actualmente útiles está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

10 Un líquido que es oftálmicamente aceptable se formula de modo que pueda administrarse por vía tópica al ojo. La comodidad debe maximizarse en la medida de lo posible, aunque algunas veces las consideraciones de formulación (por ejemplo estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad inferior a la óptima. En el caso en que la comodidad no pueda maximizarse, el líquido debe formularse de modo que el líquido sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable debe envasarse para uso único, o
15 contener un conservante para evitar la contaminación durante múltiples usos.

Para la aplicación oftálmica, las soluciones o medicamentos se preparan a menudo usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas deben mantenerse preferentemente a un pH cómodo con un sistema de tampón adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales farmacéuticamente aceptables.

20 Conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, aunque sin limitación, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

25 Según sea necesario o conveniente pueden añadirse ajustadores de tonicidad. Estos incluyen, aunque sin limitación, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

30 Para ajustar el pH pueden usarse diversos tampones y medios siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Para ajustar el pH de estas formulaciones, según sea necesario, pueden usarse ácidos o bases.

En un estilo similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, aunque sin limitación, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

35 Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en lugar de o junto con éste.

Los ingredientes se usan habitualmente en las siguientes cantidades:

Ingrediente	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
agua purificada	según sea necesario hasta el 100 %

40 Para uso tópico, se emplean, cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contiene el compuesto descrito en el presente documento. Las formulaciones tópicas pueden comprender generalmente un vehículo, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente farmacéutico.

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada se encuentra dentro del conocimiento del experto en la materia.

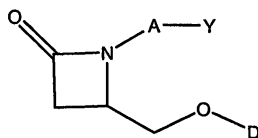
Los compuestos descritos en este documento también son útiles junto con otros fármacos útiles para el tratamiento de glaucoma u otras afecciones.

Para el tratamiento de glaucoma, se contempla el tratamiento de combinación con las siguientes clases de fármacos:

- 5 β -bloqueantes (o antagonistas β -adrenérgicos) incluyendo carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemihidrato de timolol, maleato de timolol, antagonistas β 1-selectivos tales como betaxolol y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 Agonistas adrenérgicos incluyendo agonistas adrenérgicos no-selectivos tales como borato de epinefrina, clorhidrato de epinefrina y dipivefrina y similares, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y agonistas adrenérgicos α 2-selectivos tales como apraclonidina, brimonidina y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- 15 Inhibidores de Anhidrasa Carbónica incluyendo acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- 20 Agonista colinérgicos incluyendo agonistas colinérgicos de acción directa tales como carbacol, clorhidrato de pilocarpina, nitrato de pilocarpina, pilocarpina y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- 25 inhibidores de colinesterasa tales como demecario, ecotiofato, fisostigmina y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- 30 Antagonistas de glutamato tales como memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofanol, detrometorfano, CGS-19755, dihidropiridinas, verapamilo, emopamilo, benzotiazepinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 y fármacos relacionados, fluspirileno, eliprodilo, ifenprodilo, CP-101, 606, tibalosina, 2309BT y 840S, flunarizina, nicardipino, nifedimpino, nimodipino, barnidipino, verapamilo, lidoflazina, lactato prenilamina, amilorida y similares o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;
- 35 Prostamidas tales como bimatoprost o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y Prostaglandinas incluyendo travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidro-cloprostenol, latanoprost.

Los compuestos descritos en el presente documento son agonistas selectivos de prostaglandina EP₂ y son por tanto útiles para el tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular y el resto de enfermedades o afecciones descritas en el presente documento.

- 30 Una realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto

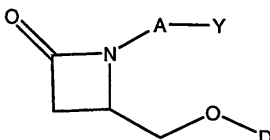


o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 35 en la que Y es un grupo funcional ácido orgánico o una amida o éster del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 12 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 la que 1 ó 2 átomos de carbono pueden sustituirse con S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en la que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4 y en la que CH_2 puede sustituirse con S u O; y D es arilo o heteroarilo.

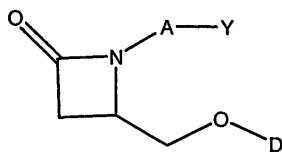
- 40 Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

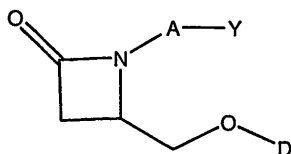
en la que A e Y son como se ha definido anteriormente y D es fenilo.

- 45 Otra realización es el procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto



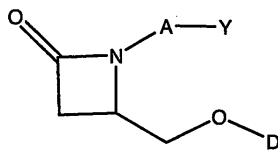
o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo en la que A e Y son como se ha definido anteriormente y D es clorofenilo.

- 5 Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto



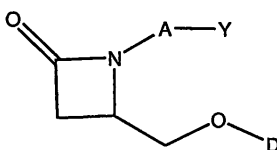
o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo en la que A e Y son como se ha definido anteriormente y D es 3,5-diclorofenilo.

- 10 Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto



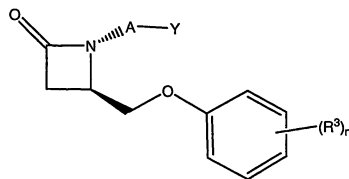
o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que A e Y son como se ha definido anteriormente y D es fenilo no sustituido.

- 15 Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que A es $-(CH_2)_6-$, $cis-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ o $-4CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$ e Y y D son como se ha definido anteriormente.

- 20 Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto

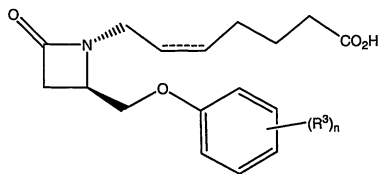


o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que A e Y son como se ha definido anteriormente,

- 25 R^3 es independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , o CF_3 ; y

n es 0, 1, 2 ó 3.

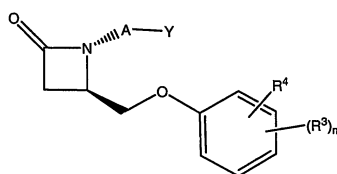
Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto



5 o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que una línea de puntos indica la presencia o ausencia de un enlace covalente y R^3 y n son como se ha definido anteriormente.

Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto



10 o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que A e Y son como se ha definido anteriormente;

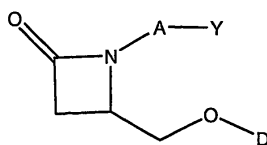
R^3 es independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 , OH, CN, NO_2 o CF_3 ;

15 R^4 es hidroxihidrocarbilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y n es 0, 1, 2 ó 3.

Otra realización es un procedimiento que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto una 4-(ariloximetil)azetidín-2-ona o una 4-(heteroariloximetil)azetidín-2-ona, sustituida en el nitrógeno de la beta lactama con una cadena α de prostaglandina en el que dicho compuesto es activo en un receptor de prostaglandina EP_2 .

20 Una realización es un compuesto que comprende

Una realización es un compuesto que comprende



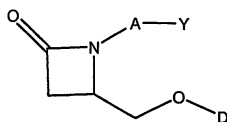
o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo

25 en la que Y es un grupo funcional ácido orgánico o una amida o éster del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 12 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 la que 1 ó 2 átomos de carbono pueden sustituirse con S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en la que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4 y

30 en la que CH_2 puede sustituirse con S u O; y D es arilo o heteroarilo

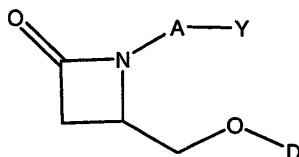
Otra realización es un compuesto que comprende



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo

en el que A e Y son como se define anteriormente y D es fenilo.

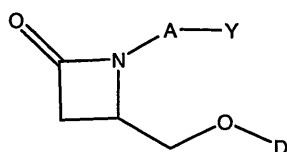
Otra realización es un compuesto que comprende



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que A e Y son como se define anteriormente y D es clorofenilo.

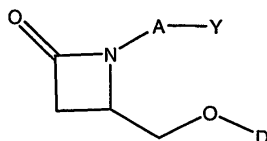
Otra realización es un compuesto que comprende



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que A e Y son como se define anteriormente y D es 3,5-diclorofenilo.

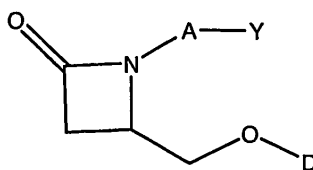
10 Otra realización es un compuesto que comprende



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la el que A e Y son como se define anteriormente y D es un fenilo no sustituido.

Otra realización es un compuesto que comprende

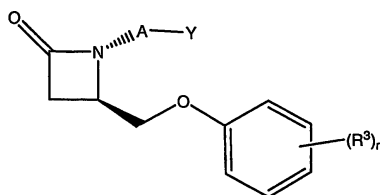


15

o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo

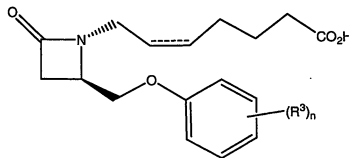
en la que A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, e Y y D son como se define anteriormente.

Otra realización es un compuesto que comprende



20 o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en la que A e Y son como se define anteriormente,
 R^3 es independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 , OH , CN , NO_2 , o CF_3 ; y
 n es 0, 1, 2 ó 3.

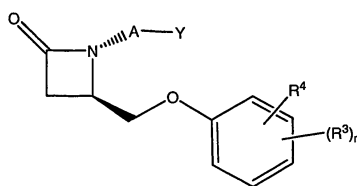
Otra realización es un compuesto que comprende



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que una línea de puntos indica la presencia o ausencia de un enlace covalente y R^3 y n son como define anteriormente.

Otra realización es un compuesto que comprende



o una sal o un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que A e Y son como se define anteriormente;

10 R^3 es independientemente metil, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 , OH, CN, NO_2 o CF_3 ;

R^4 es hidroxihidrocarbilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y

n es 0, 1, 2 ó 3.

15 Otra realización es un compuesto que comprende una 4-(ariloximetil)azetidín-2-ona o una 4-(heteroariloximetil)azetidín-2-ona, sustituida en el nitrógeno de la beta lactama con una cadena α de prostaglandina en el que dicho compuesto es activo en un receptor de prostaglandina EP_2 .

Otra realización comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular, comprendiendo dicho compuesto cualquier compuesto o clase de compuestos descritos en el presente documento.

20 Otra realización comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto a un mamífero para el tratamiento o la prevención de enfermedad inflamatoria intestinal, comprendiendo dicho compuesto cualquier compuesto o clase de compuestos descritos en el presente documento

25 Otra realización comprende un líquido que comprende un compuesto, en el que dicho líquido es oftálmicamente aceptable, comprendiendo dicho compuesto cualquier compuesto o clase de compuestos descritos en el presente documento.

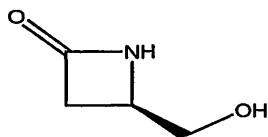
Otra realización comprende el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero, comprendiendo dicho compuesto cualquier compuesto o clase de compuestos descritos en el presente documento.

30 Otra realización comprende el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal en un mamífero, comprendiendo dicho compuesto cualquier compuesto o clase de compuestos descritos en el presente documento.

Procedimientos Sintéticos

35 Aunque existen muchos procedimientos para preparar los compuestos descritos en el presente documento, en un procedimiento del compuesto mostrado a continuación puede prepararse mediante los procedimientos descritos en Chemistry Letters, (2), 293-6; 1987 o en la Patente de los Estados Unidos N° 4.174.316, en la que R, α - o un aminoácido natural se sustituyen por el aminoácido β o S usado en las referencias.

Como alternativa, el ácido (4R)-N-(terc-butildimetilsilil)azetidín-2-ona-4-carboxílico (disponible en el mercado de Acros Chemical Company) podría convertirse en dos etapas (reducción [por ejemplo $LiBH_4$, MeOH] y desprotección [por ejemplo HCl 1 N, MeOH] en el compuesto mostrado a continuación.



La cadena α puede añadirse a adaptando procedimientos conocidos en la técnica, tales como los descritos en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 20030207925, en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° 20030120079 y en la Patente de los Estados Unidos N° 6.747.054.

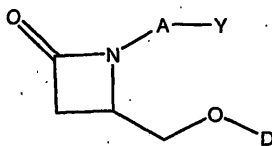
- 5 La cadena ω puede construirse por procedimientos conocidos en la técnica, tales como los descritos en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos N° de serie 60/644.069 presentada el 14 de enero del 2005.

La anterior descripción detalla procedimientos específicos y composiciones que pueden emplearse para llevar a la práctica la presente invención y representan mejor modo contemplado. Sin embargo, es evidente para un experto habitual en la materia que pueden prepararse otros compuestos con las propiedades farmacológicas deseadas de una manera análoga y que los compuestos descritos también pueden obtenerse a partir de diferentes compuestos de partida mediante diferentes reacciones químicas. De manera similar, pueden prepararse y usarse diferentes composiciones farmacéuticas sustancialmente con el mismo resultado.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que Y es un grupo funcional ácido orgánico o una amida o éster del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolio;

10 A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en la que 1 ó 2 átomos de carbono pueden sustituirse con S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en la que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4 y en la que un CH_2 puede estar sustituido con S u O;

y D es arilo o heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que D es fenilo.

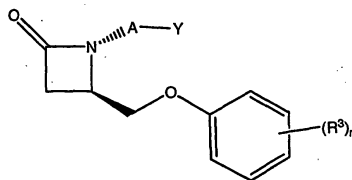
3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que D es clorofenilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que D es 3,5-diclorofenilo.

15 5. El compuesto de la reivindicación 2 en el que D es fenilo no sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

7. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula

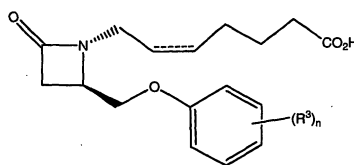


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que R^3 es independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH_2 , OH, CN, NO_2 , o CF_3 ;

y n es 0, 1, 2 ó 3.

8. El compuesto de la reivindicación 7 que tiene la fórmula

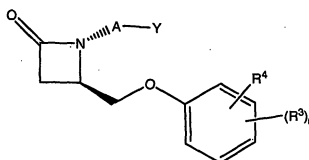


25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que una línea de puntos indica la presencia o ausencia de un enlace covalente.

9. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la fórmula



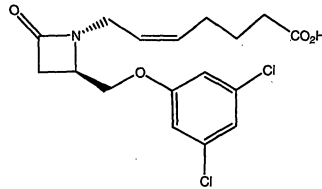
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que R³ es independientemente metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, metoxi, etoxi, isopropoxi, NH₂, OH, CN, NO₂, o CF₃;

R⁴ es hidroxihidrocarbilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; y

5 n es 0, 1, 2 ó 3.

10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de glaucoma o hipertensión ocular.

12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria intestinal.

13. Un líquido que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que dicho líquido es oftálmicamente aceptable.