

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 622**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2007 E 07798359 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **01.04.2009 EP 2041128**

54 Título: **Gamma-lactamas sustituidas como agente terapéutico**

30 Prioridad:

14.06.2006 US 804680 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.02.2013

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE CA 92612, US**

72 Inventor/es:

OLD, DAVID W.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 394 622 T3

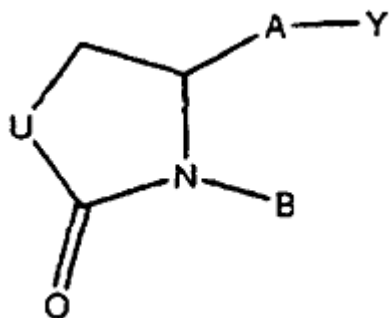
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**GAMMA-LACTAMAS SUSTITUIDAS COMO AGENTE TERAPÉUTICO**

5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

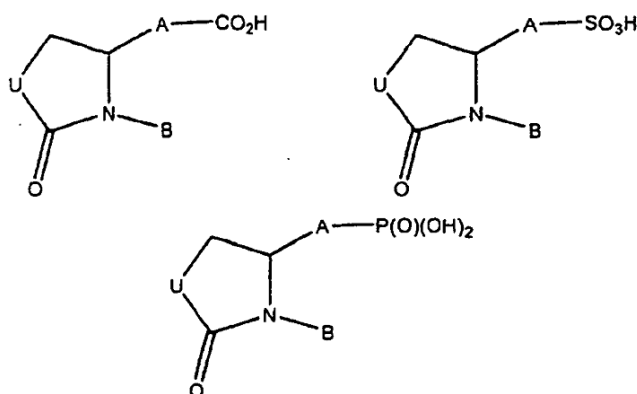
En la presente se describen los compuestos que tienen la siguiente fórmula:



- 10 o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos;
 donde Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo; A es $-(CH_2)_8$, *cis* - $CH_2CH=CH-(CH_2)_3$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u
- 15 O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;
 U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y
 B es arilo o heteroarilo

- 20 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo.

- Un grupo funcional ácido orgánico es un grupo funcional ácido o una molécula orgánica. Los grupos funcionales ácidos pueden contener un óxido de carbono, azufre o fósforo. En ciertos
- 25 compuestos, Y es un grupo funcional ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfónico, es decir una de las estructuras que se observan a continuación.

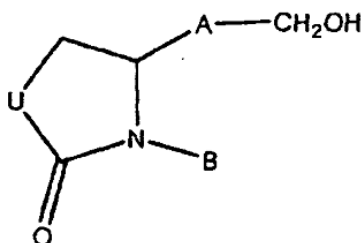


También se contemplan las sales de cualquiera de estos ácidos o cualquier forma farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, se contempla también una amida o un éster de uno de los ácidos orgánicos que se muestran más arriba que contienen hasta un máximo de 12 átomos de carbono. En un éster, una fracción hidrocarbilo reemplaza a un átomo de hidrógeno de un ácido, como en un éster de ácido carboxílico, p. ej., CO_2Me , $\text{C}=\text{Et}$, etc.

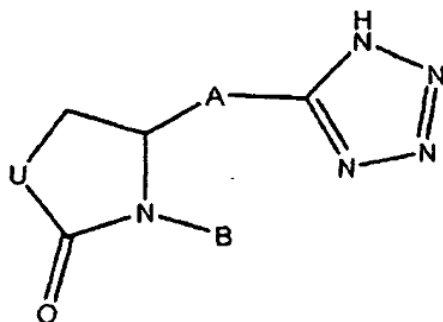
En una amida, un grupo amina reemplaza a un OH del ácido. Algunos ejemplos de amidas son $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ y $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ donde R^2 es independientemente H_1 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo o bifenilo. Las fracciones tales como $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$ también son amidas del ácido carboxílico, a pesar del hecho de que también pueden ser consideradas amidas del ácido sulfónico $\text{R}^2\text{-SO}_3\text{H}$.

Y también puede ser hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono. De este modo, son posibles los compuestos que tienen una estructura como la que se muestra a continuación.



Adicionalmente, también son posibles los éteres de estos compuestos. Un éter es un grupo funcional en el cual se reemplaza un hidrógeno de un hidroxilo por un carbono, p. ej., Y es CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, etc.

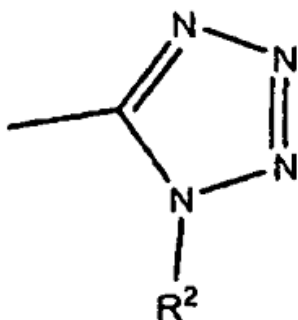
Finalmente, Y puede ser un grupo funcional tetrazolilo, tales como los compuestos que tienen una estructura acorde a la siguiente fórmula:



Cualquier grupo funcional tetrazolilo no sustituido tiene dos formas tautoméricas, que se pueden interconvertir rápidamente en medios acuosos o biológicos y, en consecuencia, son equivalentes entre sí. Estos tautómeros se observan a continuación.



Adicionalmente, si R^2 es alquilo C_1 - C_6 , fenilo o bifenilo, son posibles otras formas isoméricas del grupo funcional tetrazolilo, tal como la que se observa a continuación; se considera que el tetrazolilo no sustituido o sustituido por hidrocarbilo hasta C_{12} se encuentra dentro del alcance del término "tetrazolilo".



5

En una realización, Y se escoge del grupo compuesto por $CO_2(R^2)$, $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 y tetrazolilo- R^2 , donde R^2 es independientemente H_1 , alquilo C_1 - C_6 , fenilo o bifenilo.

En otra realización, Y no es CONH-fenilo ni CONH-ciclohexilo.

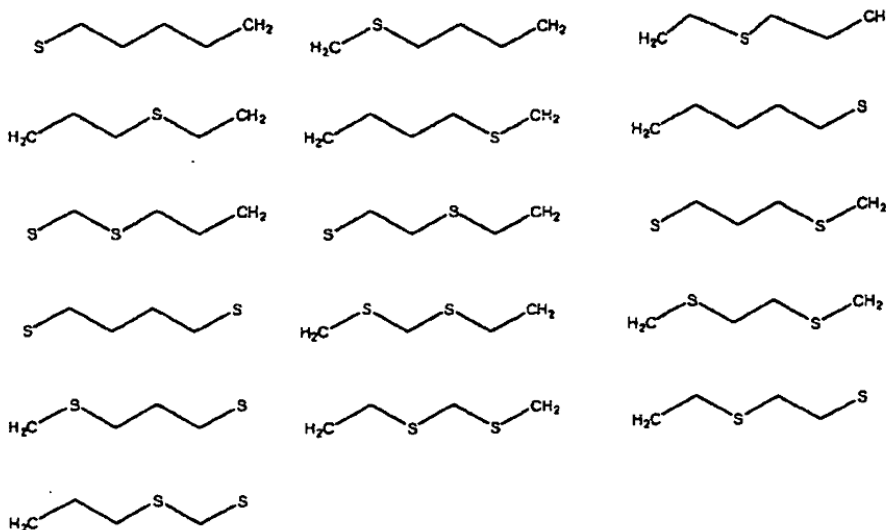
10

En relación con la identidad de A que se describe en las estructuras químicas que se presentan en la presente, A es $-(CH_2)_6$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

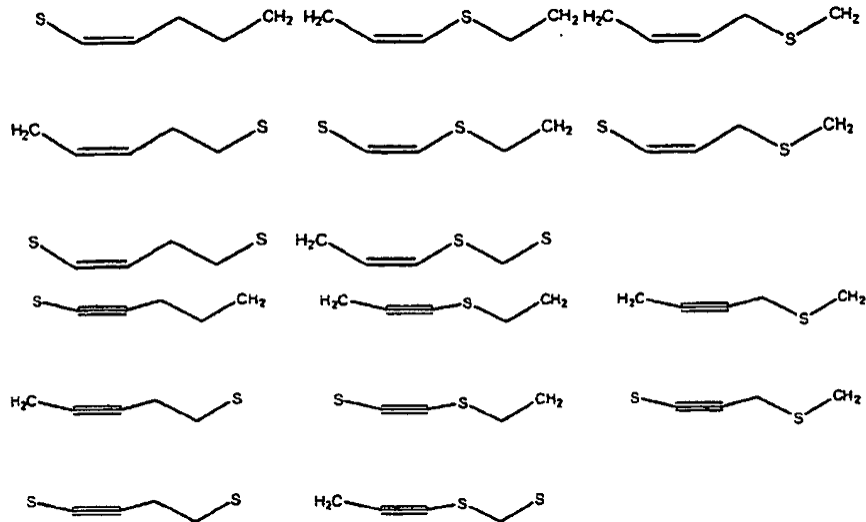
15

A puede ser $-(CH_2)_6$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

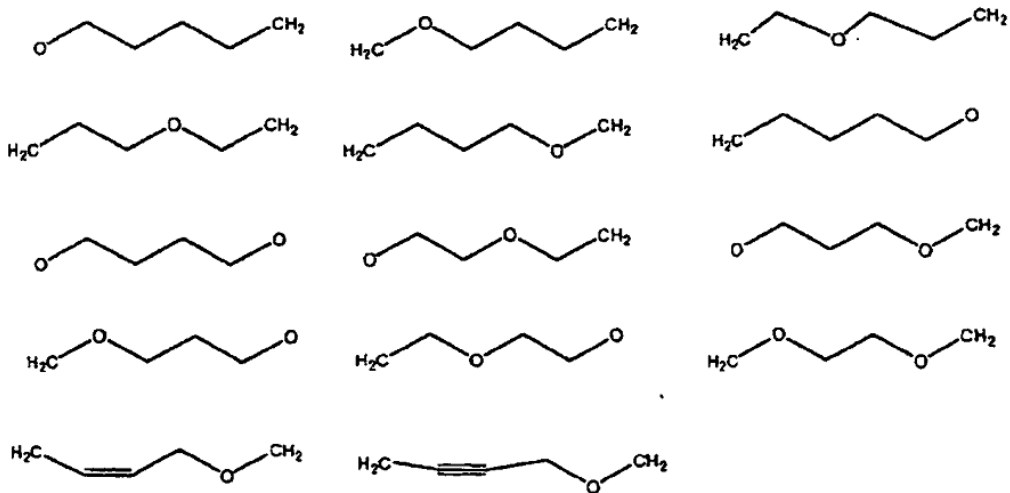
Alternativamente, A puede ser un grupo que se relacione con una de estas tres fracciones en el sentido de que cualquier carbono se sustituye por S y/u O. Por ejemplo, A puede ser una fracción sustituida por S, tal como una de las siguientes o similar.



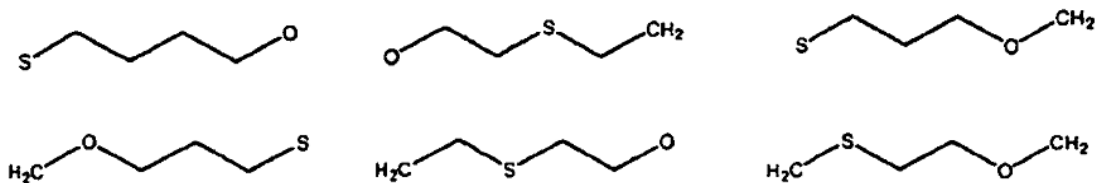
20



Alternativamente, A puede ser una fracción sustituida por O, tal como una de las siguientes o similar.



5 Alternativamente, A puede tener sustituciones O y S en la cadena, tal como una de las siguientes o similar.



10

Alternativamente, en ciertas realizaciones, A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O. En otras palabras, en una realización, A contiene de 1 a 4 fracciones de CH_2 y Ar, p. ej., $-CH_2-Ar$, $-(CH_2)_2-Ar$, $-CH_2-Ar-CH_2$, $CH_2-Ar-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2$ y similares; o

A contiene O, de 0 a 3 fracciones de CH₂ y Ar, p. ej., -O-Ar, Ar-CH₂-O-, -O-AR-(CH₂)₂-, O-CH₂-Ar-, O-CH₂-Ar-(CH₂)₂ y similares; o

A contiene S, de 0 a 3 fracciones de CH₂ y Ar, p. ej., -S-Ar, Ar-CH₂-S-, -S-Ar-(CH₂)₂-, S-CH₂-Ar-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-S-Ar y similares; o

5 En otra realización, la suma de m y o es de 2 a 4, donde un CH₂ puede estar sustituido por S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 3, donde un CH₂ puede estar sustituido por S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 2, donde un CH₂ puede estar sustituido por S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 4, donde un CH₂ puede estar sustituido por S u O.

10 Interarileno o heterointerarileno se refiere a un anillo o sistema de anillos arilo o a un anillo o sistema de anillos heteroarilo que conecta otras dos partes de una molécula, es decir que ambas partes están enlazadas al anillo en dos posiciones diferentes del anillo. El interarileno o el heterointerarileno pueden estar sustituidos o no sustituidos. El interarileno o el heterointerarileno no sustituido no tienen sustituyentes más allá de las dos partes de la molécula que conecta. El interarileno o el heterointerarileno tienen uno o más sustituyentes además de las dos partes de la

15 molécula que conecta.

En una realización, Ar es interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno. En otra realización, Ar es interfenineno (ph). En otra realización, A es -(CH₂)₂-Ph-. Sin intentar limitar de modo alguno el alcance de esta invención, los sustituyentes pueden tener 4 átomos pesados o menos o, en otras palabras, átomos que no sean de hidrógeno.

20 De este modo, el sustituyente puede ser:

hidrocarbilo, es decir una fracción que consiste solo en carbono e hidrógeno, tal como un alquilo, que tiene hasta 4 átomos de carbono, incluido alquilo hasta C₄, alquenilo, alquinilo y similares;

hidrocarbiloxi hasta C₃;

CF₃;

25 halo, tal como F, Cl o Br;

hidroxilo;

grupos funcionales NH₂ y alquilamina hasta C₃;

otros sustituyentes que contienen N o s

y similares.

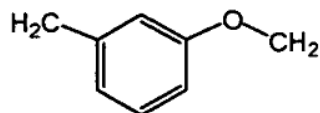
30 El interarileno o el interheteroarileno sustituido puede tener uno o más sustituyentes, tantos como el anillo o el sistema de anillos pueda contener, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, un anillo interarileno o un anillo interheteroarileno pueden estar sustituidos por cloro y metilo; metilo, OH y F; CH, NO₂ y etilo y similares, incluidos cualquier sustituyente o cualquier combinación de sustituyentes posibles y concebibles a la luz de esta

35 divulgación.

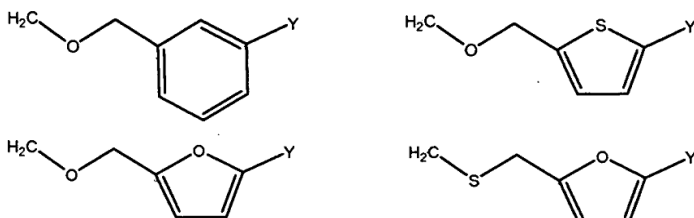
En una realización, A es -(CH₂)_m-Ar-(CH₂)_o, donde Ar es interfenileno, la suma de m y o es de 1 a 3, y donde un CH₂ puede sustituirse por S u O.

En otra realización, A es -CH₂-Ar-OCH₂ y Ar es interfenileno. En otra realización, Ar es interarilo o interheteroarilo 1,3, donde Ar está unido en las posiciones 1 y 3, como cuando A presenta

40 la estructura a continuación.



En los siguientes ejemplos de A- Y, se presentan otros ejemplos de interheteroarilo o interarilo 1,3.

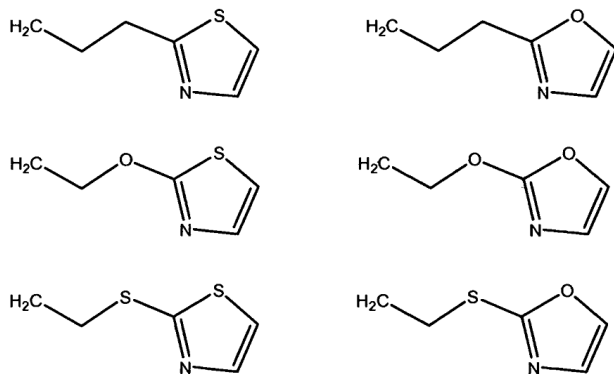


En otra realización, A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde 1 o 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos por S u O; o A es $-(CH_2)_2-Ph-$ donde un CH_2 se pueden sustituir por S u O.

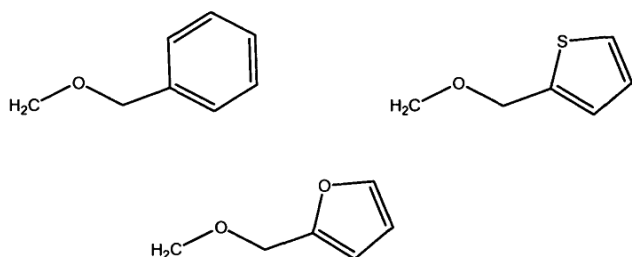
En otra realización, A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, donde 1 o 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos por S u O, o A es $-(CH_2)_2-Ph-$.

En otra realización, A no es $-(CH_2)_6-$.

10 En otras realizaciones, A tiene una de las siguientes estructuras, donde Y está unido al anillo de oxazolilo o tiazolilo.



En otras realizaciones, A es una de las estructuras que se muestran a continuación, donde Y está unido al anillo de fenilo o heteroarilo.



En otra realización, A es $-CH_2OCH_2Ar$.

15 En otra realización, A es $-CH_2SCH_2Ar$.

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

5 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 $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$.

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

10 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, donde mPh es *m*-interfenileno.

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

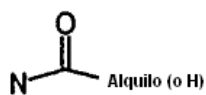
En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es intertienileno 2,5.

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

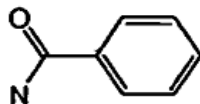
U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} ,

15 fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo.

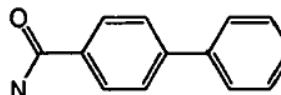
El acilo, benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo, fenilsulfonilo y bifenilsulfonilo tienen las estructuras que se muestran a continuación, donde N indica el átomo de nitrógeno de U.



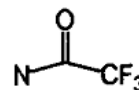
Acilo



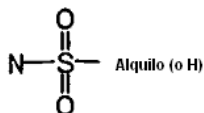
Benzoilo



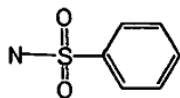
Bifenilacilo



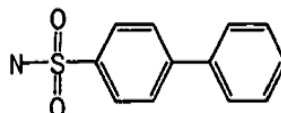
Trifluorometilacilo



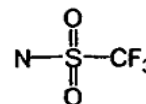
Sulfonilo



Fenilsulfonilo

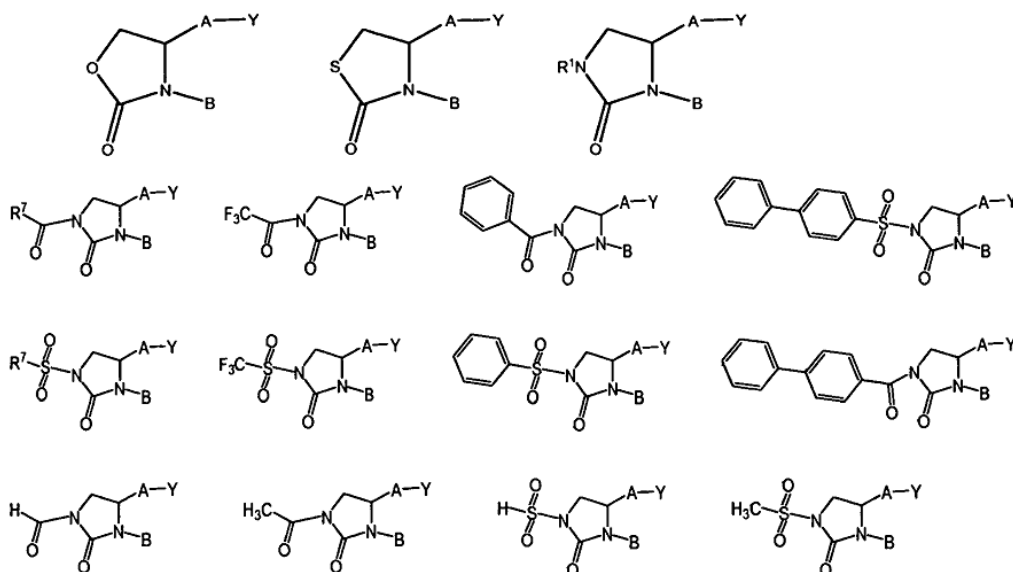


Bifenilsulfonilo



Trifloilo

20 Por lo tanto, son posibles los compuestos según las fórmulas que aparecen a continuación, como también las sales farmacéuticamente aceptables o los profármacos de los mismos, donde R^7 es H o alquilo C_{1-6} .



En una realización, R^7 es H. En otra realización, R^7 es metilo. En otra realización, R^7 es etilo. En otra realización, R^7 es un isómero de propilo, En otra realización, R^7 es H o alquilo C_{1-3} .

B es arilo o heteroarilo.

El arilo es un anillo o un sistema de anillos aromáticos sustituidos o no sustituidos, tales como como 5 fenilo, naftilo, bifenilo, y similares.

El heteroarilo es un arilo que tiene uno o más átomos de N, O o S en el anillo, es decir, un anillo de carbono se sustituye por N, O o S. Sin intención de incorporar una limitación, los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, imidazolilo, indolilo, etcy similares, sustituidos o no sustituidos.

10 Los sustituyentes del arilo o heteroarilo pueden tener hasta 12 átomos que no sean de hidrógeno cada uno y todos los átomos de hidrógenos que sean necesarios. Por lo tanto, sin intención alguna de limitar el alcance de la invención, los sustituyentes pueden ser los siguientes:

hidrocarbilo, es decir, una fracción que contiene solo carbono e hidrógeno, como alquilo, alquenilo, alquinilo, y similares, hidrocarbilo lineal, cíclico o ramificado y sus combinaciones;

15 hidrocarbiloxi, es decir, O-hidrocarbilo, como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-ciclohexilo, etc., hasta 11 átomos de carbono;

otros sustituyentes del éter, como CH_2OCH_3 , $(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, etc.,

sustituyentes del tioéter, incluidos S-hidrocarbilo y otros sustituyentes del tioéter;

hidroxihidrocarbilo, es decir, hidrocarbilo-OH, como CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, etc. hasta 11 átomos de 20 carbono;

sustituyentes del nitrógeno, como NO_2 , CN, etc., que incluyen:

amino, como NH_2 , $NH(CH_2CH_3OH)$, $NHCH_3$, etc., hasta 11 átomos de carbono;

sustituyentes del carbonilo, como CO_2H , éster, amida, etc.;

halógenos, como cloro, flúor, bromo, etc.;

25 fluorcarbilo, como CF_3 , CF_2CF_3 , etc.;

sustituyentes del fósforo, como PO_3^{2-} , etc.;

sustituyentes del azufre, incluidos S-hidrocarbilo, SH, SO_3H , SO_2 -hidrocarbilo, SO_3 -hidrocarbilo, etc.

En ciertas realizaciones, la cantidad de átomos que no sean hidrógeno es de 6 o menos en un sustituyente. En otras realizaciones, la cantidad de átomos que no sean de hidrógeno es de 3 o menos en un sustituyente. En otras realizaciones, la cantidad de átomos que no sean de hidrógeno en un sustituyente es 1.

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

A menos que se indique lo contrario, las referencias a arilo, heteroarilo, fenilo, tienilo, benzotienilo, etc., significan tanto la fracción sustituida como la no sustituida.

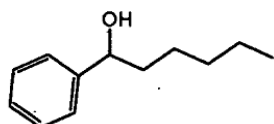
10 El arilo o el heteroarilo sustituidos pueden tener uno o más sustituyentes, hasta la cantidad máxima que el anillo o el sistemas de anillos lo permitan, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Por lo tanto, a modo de ejemplo, un anillo de arilo o de heteroarilo pueden sustituirse por cloro y metilo; metilo, OH y F; CN, NO₂ y etilo; etc., incluidos todos los sustituyentes o las combinaciones de sustituyentes posibles y concebibles a la luz de esta divulgación.

15 Por lo tanto, en el presente se contemplan los compuestos donde B es cualquiera de las clases o especies de arilo o heteroarilo expuestas anteriormente.

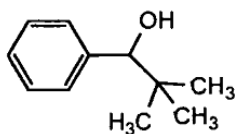
Además, sin intención de limitar de forma alguna el alcance de la invención, en una realización B es fenilo. En otra realización, B es clorofenilo, es decir, fenilo con uno o más sustituyentes de cloro. En otra realización, D es 3,5-diclorofenilo. En otra realización, B es fenilo no sustituido. En otra realización B, es alquilfenilo. En otra realización, B es t-butilfenilo.

20 En otra realización, B es hidroxialquilfenilo, es decir, fenilo con un sustituyente de hidroxialquilo, como Ph-CH(OH)C(CH₃)₃.

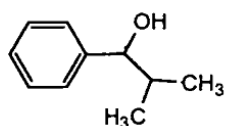
B también puede ser cualquiera de los grupos que se muestran a continuación, donde el resto de la molécula se une al anillo de fenilo. Los nombres de estas fracciones se muestran a la derecha de la estructura.



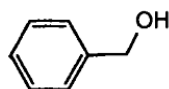
-(1-hidroxifenil)fenil



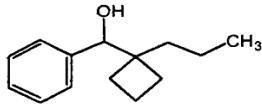
(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenil



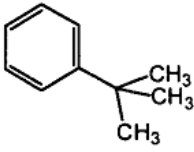
(1-hidroxi-2-metilpropil)fenil



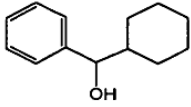
(hidroximetil)fenil



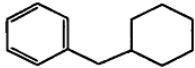
[(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil



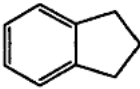
t-butilfenil



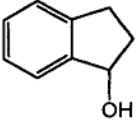
(ciclohexilhidroximetil)fenil



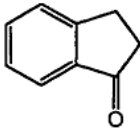
(ciclohexilmetil)fenil



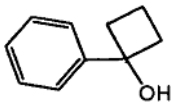
Indanil



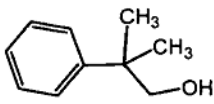
Indanolil



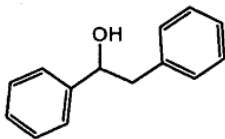
indanonil



(1-hidroxiciclobutil)fenil

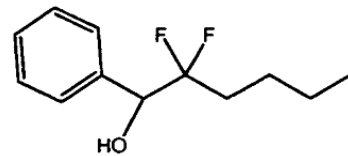
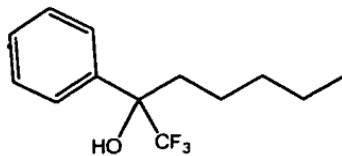
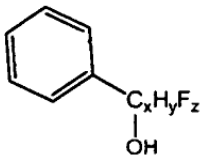


(2-metil-3-hidroxiopropil)fenil



(1-hidroxi-2-feniletil)fenil

En otras realizaciones, B tiene una de las estructuras a continuación, donde el resto de las moléculas están unidas al anillo de fenilo, y donde x es 5, 6 o 7, e $y + z$ es $2x + 1$.

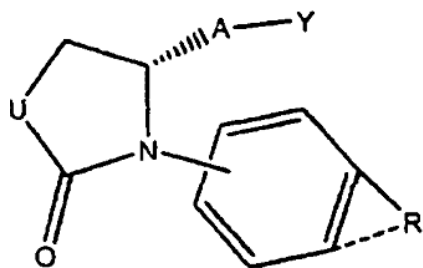


En una realización, x es 5 e $y + z$ es 11.

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

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

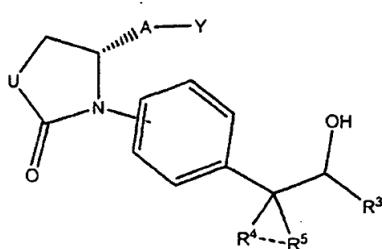
Los compuestos tienen la fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde una línea punteada indica la presencia o ausencia de enlace;

R es hidrocarbilo o hidroxihidrocarbilo con 1 a 12 átomos de carbono.

Otros compuestos tienen la fórmula:

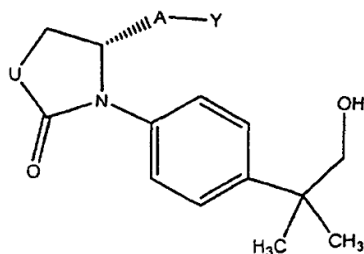


10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde una línea punteada indica la presencia o ausencia de enlace;

R³, R⁴ y R⁵ son independientes de H o alquilo C₁₋₆.

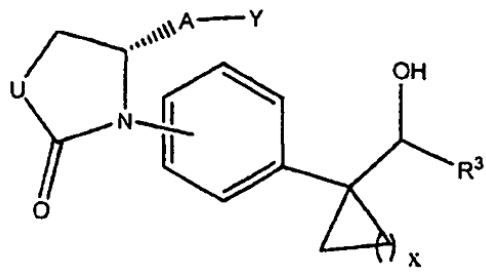
Como la línea punteada indica la presencia o ausencia de enlace, R⁴ y R⁵ pueden ser dos fracciones separadas. Por ejemplo, en una realización, R⁴ y R⁵ es metilo, y no hay enlace presente donde lo indica la línea punteada.

15 Por ejemplo, se contempla un compuesto según la fórmula a continuación:



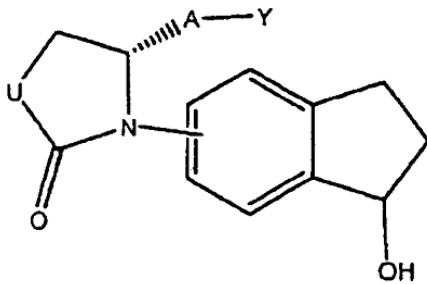
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Alternativamente, R⁴ y R⁵ pueden formar un anillo. En otras palabras, es posible un compuesto, como el que se muestra a continuación, donde x es de 1 a 6.

20



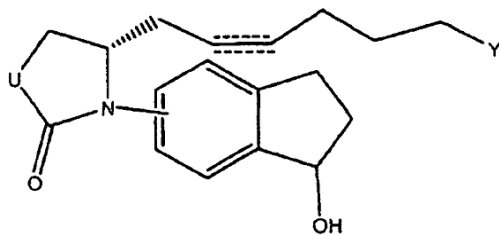
También se contempla una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización tiene la fórmula:



5 También se contempla una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

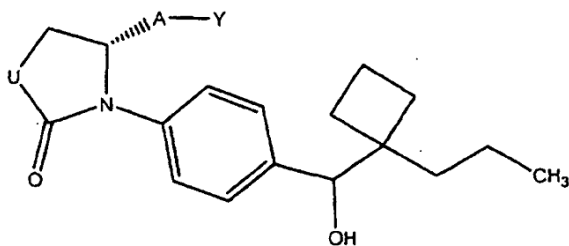
Otros compuestos útiles tienen la fórmula:



También se contempla una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

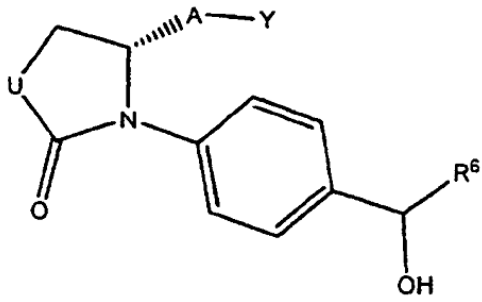
Otros ejemplos de compuestos útiles tienen la fórmula:

10



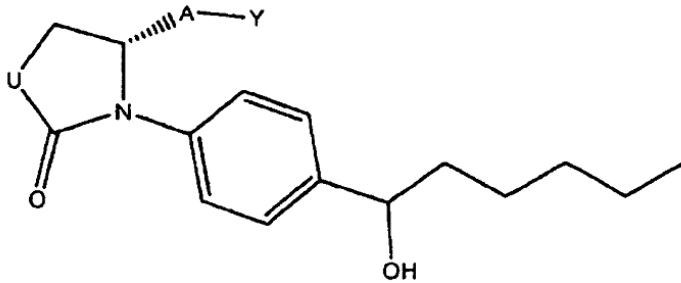
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros compuestos tienen la fórmula:



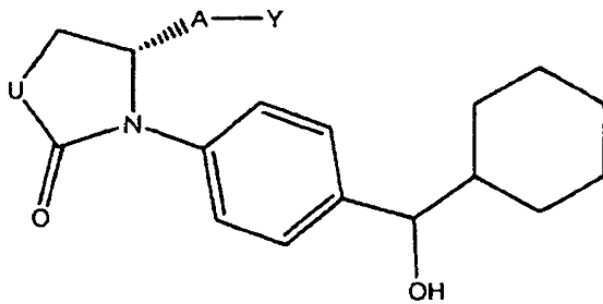
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 donde R^6 es cicloalquilo que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

5 Otros compuestos tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

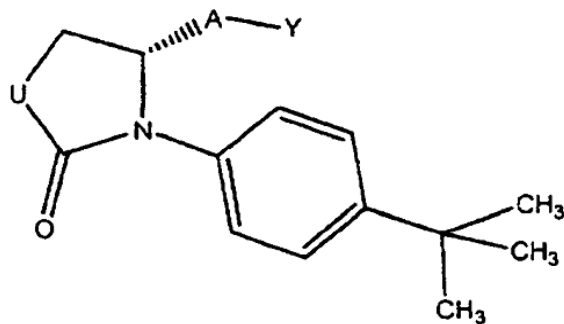
Otros compuestos tienen la fórmula:



10

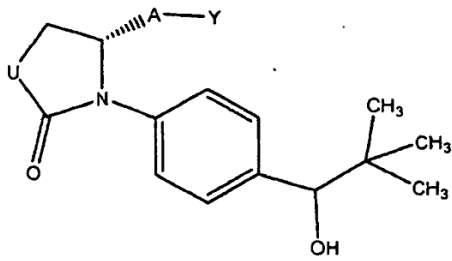
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otros compuestos tienen la fórmula:



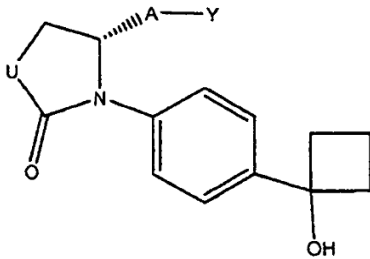
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro compuesto útil es:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

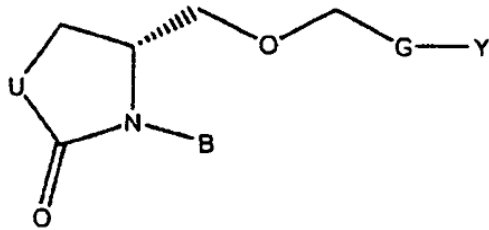
Otro compuesto útil es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

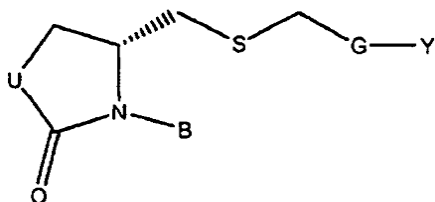
E es un fenilo, clorofenilo, fluorofenilo o dimetilaminofenilo no sustituido.

10 Otros compuestos tienen la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde G es 1,3 interarileno o interheteroarileno, o $-(CH_2)_3-$.

Otros compuestos tienen la fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde G es 1,3-interarileno o interheteroarileno, o $-(CH_2)_3-$.

Otros compuestos tienen la fórmula:

- En una realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y B es fenilo.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y B es fenilo.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es fenilo.
- 5 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es fenilo.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y B es fenilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, donde Ph es interfenileno, y B es fenilo.
- En otra realización, a es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, donde mPh es *m*-interfenileno, y B es fenilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4-$ y B es fenilo.
- 10 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno, y B es fenilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 interfurileno, y B es fenilo.
- Como se mencionó anteriormente, el fenilo en las realizaciones anteriores significa fenilo sustituido o no sustituido, a menos que se indique lo contrario.
- 15 En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- 20 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, donde Ph es interfenileno, y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, donde mPh es *m*-interfenileno, y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4-$ y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno, y B es (1-hidroxihexil)fenil.
- 25 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 interfurileno, y b es (1-hidroxihexil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- En otra realización, a es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- En otra realización, a es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- 30 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y b es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- En otra realización, a es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2-$, donde Ph es interfenileno, y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2-$, donde mPh es *m*-interfenileno, y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- 35 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4-$ y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- En otra realización, a es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno, y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 interfurileno, y B es (1-hidroxi-2,2 dimetilpropil)fenil.
- 40 En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.

- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$, y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$ y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- 5 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, donde Ph es interfenileno y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, donde mPh es *m*-interfenileno, y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4$ y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- 10 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es 2,5-intertienileno y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es 2,5 interfurileno y B es (1-hidroxi-2-metilpropil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)\text{S}(\text{CH}_2)_2$ y B es (hidroximetil)fenil.
- 15 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$ y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, donde Ph es interfenileno y B es (hidroximetil)fenil.
- 20 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, donde mPh es *m*-interfenileno y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4$ y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es 2,5 interfurileno y B es (hidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$ y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- 25 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$ y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, donde Ph es interfenileno y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- 30 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, donde mPh es *m*-interfenileno y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2)_4$ y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- 35 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es 2,5 interfurileno, y B es [(1-propilciclobutil)hidroximetil]fenil.
- En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$ y B es t-butilfenil.
- 40 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ y B es t-butilfenil.

- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es *t*-butilfenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es *t*-butilfenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y B es *t*-butilfenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde Ph es *interfenileno* y B es *t*-butilfenil.
- 5 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde *mPh* es *m-interfenileno* y B es *t*-butilfenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4$ y b es *t*-butilfenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, donde Ar es 2,5 *intertienileno* y B es *t*-butilfenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$, donde Ar es 2,5 *interfurileno* y B es *t*-butilfenil.
- En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- 10 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde Ph es *interfenileno* y B es
- 15 (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde *mPh* es *m-interfenileno* y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4$ y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, donde Ar es 2,5 *intertienileno* y B es
- 20 (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, donde Ar es 2,5 *interfurileno* y B es (ciclohexilhidroximetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y B es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y B es (ciclohexilmetil)fenil.
- 25 En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y B es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde Ph es *interfenileno* y B es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde *mPh* es *m-interfenileno* y B es
- 30 (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4$ y B es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, donde Ar es 2,5 *intertienileno* y b es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, donde a es 2,5 *interfurileno* y b es (ciclohexilmetil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$ y B es indanilo.
- 35 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$ y B es indanilo.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es indanilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ y B es indanilo.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$ y B es indanilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde Ph es *interfenileno* y b es indanilo.
- 40 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, donde *mPh* es *m-interfenileno* y B es indanilo.

- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4$ y b es indanilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es indanilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es indanilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 interfurileno y b es indanilo.
- 5 En otra realización, A es $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2$ y B es indanolilo.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ y B es indanolilo.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2$ y B es indanolilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2$ y B es indanolilo.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2)_3$ y B es indanolilo.
- 10 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, donde Ph es interfenileno y B es indanolilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, donde mPh es *m*-interfenileno y B es indanolilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4$ y B es indanolilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es indanolilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 interfurileno y B es indanolilo.
- 15 En otra realización, A es $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2$ y B es indanonilo.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$ y B es indanonilo.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2$ y B es indanonilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH-CH}_2\text{OCH}_2$ y B es indanonilo.
- 20 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2)_3$ y B es indanonilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, donde Ph es interfenileno y B es indanonilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, donde mPh es *m*-interfenileno y B es indanonilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4$ y B es indanonilo.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es indanonilo.
- 25 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 interfurileno y B es indanonilo.
- En otra realización, A es $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2$ y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)\text{OCH}_2$ y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- En otra realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH=CH-CH}_2\text{OCH}_2$ y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- 30 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S(CH}_2)_3$ y b es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-Ph-OCH}_2$, donde Ph es interfenileno y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-mPh-OCH}_2$, donde mPh es *m*-interfenileno y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-(CH}_2)_4$ y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- 35 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar-}$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-Ar}$, donde Ar es 2,5 interfurileno y B es (1-hidroxiciclobutil)fenil.
- 40 En otra realización, A es $-\text{S(CH}_2)_3\text{S(CH}_2)_2$ y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

En otra realización, A es $-(CH_2)_4OCH_2-$ y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

En otra realización, A es *cis* $-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$ y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

En otra realización, A es $-CH_2CH\equiv CH-CH_2OCH_2-$ y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

En otra realización, A es $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$ y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

- 5 En otra realización, A es $-CH_2-Ph-OCH_2-$, donde Ph es interfenileno y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

En otra realización, A es $-CH_2-mPh-OCH_2-$, donde mPh es *m*-interfenileno y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

En otra realización, A es $-CH_2-O-(CH_2)_4-$ y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

- 10 En otra realización, A es $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

En otra realización, A es $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, donde Ar es 2,5 interfurileno y B es (2-metil-3-hidroxipropil)fenil.

- 15 En otra realización, A es $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$ y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

En otra realización, A es $-(CH_2)_4OCH_2-$ y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

En otra realización, A es *cis* $-CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$ y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

En otra realización, A es $-CH_2CH\equiv CH-CH_2OCH_2-$ y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

En otra realización, A es $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$ y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

- 20 En otra realización, A es $-CH_2-Ph-OCH_2-$, donde Ph es interfenileno y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

En otra realización, A es $-CH_2-mPh-OCH_2-$, donde mPh es *m*-interfenileno y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

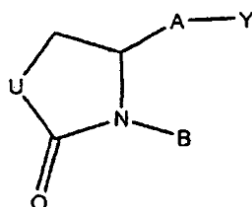
En otra realización, A es $-CH_2-O-(CH_2)_4-$ y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

En otra realización, A es $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, donde Ar es 2,5 intertienileno y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

- 25 En otra realización, A es $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, donde Ar es 2,5 interfurileno y B es (1-hidroxi-2-feniletil)fenil.

Ejemplos de compuestos

- 30 **Ejemplo de compuesto 1.** Un compuesto con la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde

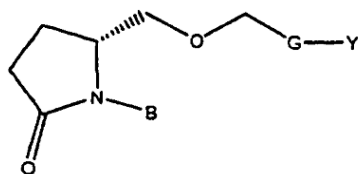
Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

A es $-(CH_2)_8$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_{3-}$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_{3-}$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es arilo o heteroarilo

- 10 **Ejemplo de compuesto 2.** El compuesto del ejemplo de compuesto 1, donde B es fenilo.
Ejemplo de compuesto 3. El compuesto del ejemplo de compuesto 2, donde B es alquilfenil.
Ejemplo 4 del compuesto. El compuesto del ejemplo de compuesto 2, donde B es *p-t*-butilfenil.
Ejemplo del compuesto de refer *Compuesto de referencia* lo de compuesto 1, que tiene la fórmula:



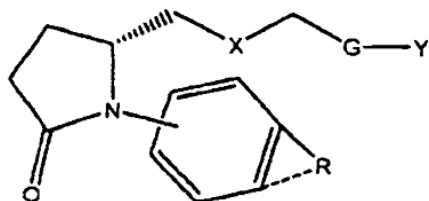
- 15 o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde G es 1,3 interarileno o interheteroarileno $-(CH_2)_{3-}$.

Ejemplo del compuesto de referencia 6. El compuesto del ejemplo de compuesto 5, donde B es fenilo.

Ejemplo del compuesto de referencia 7. El compuesto del ejemplo de compuesto 6, donde B es hidroxialquilfenil.

- 20

Ejemplo del compuesto de referencia 8. El compuesto del ejemplo de compuesto 1, que tiene la fórmula:



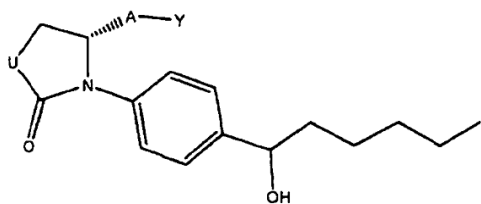
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde una línea punteada indica la presencia o ausencia de enlace;

- 25 R es hidrocarbilo o hidroxihidrocarbilo que contiene de 1 a 12 átomos de carbono;

x es CH_2 , O o S; y

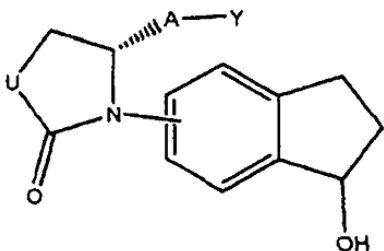
G es 1,3 interarileno o interheteroarileno, o $-(CH_2)_{3-}$.

Ejemplo de compuesto 9. El compuesto del ejemplo de compuesto 1, que tiene la fórmula:



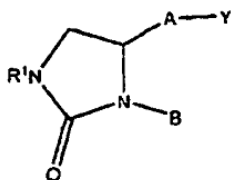
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo de compuesto 10. El compuesto del de compuesto ejemplo 1, que tiene la fórmula:



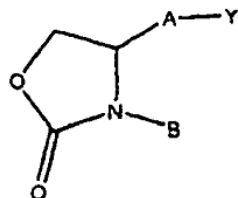
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo de compuesto 11. El compuesto del ejemplo de compuesto 1, que tiene la fórmula:



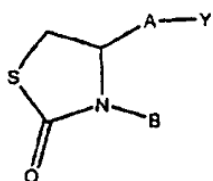
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo de compuesto 12. El compuesto del ejemplo de compuesto 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplo de compuesto 13. El compuesto del ejemplo de compuesto 1, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 **Ejemplo de compuesto 14.** Un compuesto seleccionado de

(S)-metil 5(((3-(4-(1-hidroxihexil)fenil)-2-oxooxazolidina-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-carboxilato;

(S)-metil 5-(((3-(4-(1-fluorohexil)fenil)-2-oxooxazolidina-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-carboxilato;

(S)-5-(((3-(4-(1-hidroxihexil)fenil)-2-oxooxazolidina-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-ácido carboxílico; y

(S)-5-(((3-(4-(1-fluorohexil)fenil)-2-oxooxazolidina-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-ácido carboxílico.

Los compuestos que se especifican aquí son útiles para la prevención o el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular en mamíferos, o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular. También son útiles para el tratamiento de las enfermedades que en la materia se conocen como las enfermedades que pueden tratarse con un agonista de la prostaglandina EP₂, tales como tratamiento o prevención de la inflamación y el dolor articular y muscular (p. ej., artritis reumatoidea, espondiloartritis, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), afecciones inflamatorias cutáneas (p. ej., eritema solar, quemaduras, eccema, dermatitis, etc.), afecciones oculares inflamatorias (p. ej., conjuntivitis, etc.), trastornos pulmonares en los que hay inflamación (p. ej., asma, bronquitis, neumopatía de los avicultores, pulmón del granjero, etc.), afecciones del tracto gastrointestinal asociadas con inflamación (p. ej., úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y edema tras una intervención quirúrgica o lesión, pirexia, dolor y otras afecciones relacionadas con la inflamación, enfermedades alérgicas, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, tiroiditis, diabetes tipo I, complicación diabética (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 nefrítico, etc.), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis, etc.), disfunción gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), shock, osteopatía caracterizada por un metabolismo óseo anormal, como la osteoporosis (especialmente la osteoporosis posmenopáusicas), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea de Paget, osteólisis, hipercalcemia de neoplasia maligna con o sin metástasis óseas, artritis reumatoidea, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia por cáncer, calculosis, litiasis (especialmente urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis proliferativa mesangial, edema (p. ej., edema cardíaco, edema cerebral, etc.), hipertensión, como hipertensión maligna, hipertensión pulmonar, etc., síndrome premenstrual, cálculos urinarios, oliguria, como la provocada por la insuficiencia renal crónica o aguda, hiperfosfaturia, estreñimiento, trastornos renales, disfunción sexual, calvicie, cáncer, trastornos de la regulación inmunitaria, infarto agudo de miocardio, trombosis vascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, etc. Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que conserve la actividad del compuesto original y que no tenga ningún efecto perjudicial o adverso adicional para el sujeto a quien se le administra y en el contexto en que se administra en comparación con el compuesto original. La sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como consecuencia de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en ácido o sal.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los grupos funcionales ácidos pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede contener un ión monovalente o polivalente. Los iones inorgánicos, el litio, el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio resultan de especial interés. Las sales

orgánicas pueden obtenerse con aminas, particularmente sales de amonio, como mono, di- y trialquil aminas o etanolaminas. Las sales también pueden formarse con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico u otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluya un grupo básico, como un anillo de amina o piridina.

5 Un "profármaco" es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo luego de la administración, y el término debe interpretarse en este documento con la misma amplitud con la que se interpreta en la materia. Puede haber conversión por hidrólisis de un grupo éster u algún otro grupo biológicamente lábil. En general, aunque no necesariamente, un profármaco es inactivo o tiene menos actividad que el compuesto terapéuticamente activo en el cual se convierte.

10 Los profármacos éster de los compuestos que se divulgan en el presente documento se divulgan en forma específica. El éster puede derivarse de un ácido carboxílico de C1 (es decir, el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural) o de un grupo funcional ácido carboxílico en otra parte de la molécula, como en el anillo de fenilo. Sin intención de limitar de modo alguno el alcance de la presente, un éster puede ser un éster alquílico, éster arílico o éster heteroarílico. El término

15 alquilo tienen el significado que en general entienden las personas avezadas en la materia y se refiere a las fracciones alquilo lineales, cíclicas o ramificadas. Los ésteres de alquilo C₁₋₆ son particularmente útiles, donde la parte alquilo del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, isómeros del pentilo, isómeros del hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y combinaciones de los

20 mismos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, etc.

Un metabolito se define, en forma amplia, como el compuesto que se forma *in vivo* a partir del compuesto divulgado.

Los avezados en la materia comprenderán fácilmente que para la administración o la fabricación de los medicamentos, los compuestos divulgados en este documento pueden mezclarse

25 con excipientes farmacéuticamente aceptables que, per se, son muy conocidos en el campo. Específicamente, un fármaco que debe administrarse por vía sistémica puede elaborarse como polvo, píldora, comprimido, etc., o como solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para la administración oral, parenteral o por inhalación.

En el caso de las formas posológicas o los medicamentos sólidos, los vehículos sólidos no

30 tóxicos incluyen, entre otras cosas, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas posológicas sólidas pueden no tener recubrimiento o estar recubiertas mediante técnicas conocidas, a fin de demorar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por ende, brindar una acción sostenida durante un período más prolongado. Puede

35 utilizarse, por ejemplo, un material de demora temporal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. También pueden estar recubiertas mediante la técnica descrita en las Patentes Estadounidenses N.º 4,256,108; 4,166,452 y 4,265,874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las formas posológicas líquidas farmacéuticamente administrables pueden, por ejemplo, contener una solución o una suspensión de

40 uno o más de los compuestos actualmente útiles y los auxiliares farmacéuticos opcionales en un

vehículo como, por ejemplo, agua, suero fisiológico, dextrosa en solución acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar una solución o una suspensión. Si así se desea, el complejo farmacéutico que se administrará también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares.

5 Constituyen ejemplos típicos de tales agentes auxiliares el acetato de sodio, el monolaurato de sorbitán, la trietanolamina, el acetato de sodio, el oleato de trietanolamina, etc. Los métodos que efectivamente se usan para preparar tales formas posológicas son conocidos, o serán evidentes, para quienes tienen las competencias específicas en la materia; consultar, por ejemplo, Remington, *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, 16.^a edición, 1980. La composición de
10 la formulación que se administrará, en todo caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útiles en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Por lo general, la administración parenteral se caracteriza por ser una inyección, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Las sustancias inyectables pueden prepararse de maneras
15 convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adaptables para solución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Constituyen excipientes adecuados, por ejemplo, el agua, el suero fisiológico, la dextrosa, el glicerol, el etanol y similares. Además, si así se desea, los complejos farmacéuticos inyectables que se administrarán también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, como agentes
20 humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares.

La cantidad del compuesto o de los compuestos actualmente útiles depende, por supuesto, del (de los) efecto(s) terapéutico(s) deseado(s), del mamífero específico que reciba el tratamiento, de la gravedad y la naturaleza de la afección del mamífero, del modo de administración, de la potencia y la farmacodinamia del compuesto o de los compuestos en particular y del criterio del médico que
25 indique el (los) compuesto(s). La dosis eficaz desde el punto de vista terapéutico del (de los) compuesto(s) actualmente útil (útiles) se encuentra, preferentemente, dentro del rango de alrededor de 0,5 o alrededor de 1 a 100 mg/kg/día.

Un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico se formula para que se pueda administrar por vía tópica en el ojo. La comodidad debe maximizarse lo más posible, aunque a veces
30 las consideraciones de la formulación (p. ej., la estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad inferior a la óptima. En este caso en que no pueda maximizarse la comodidad, el líquido debe formularse de manera tal que sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico debería envasarse para un uso único o contener un conservante para impedir la contaminación en caso de usos múltiples.

35 Para aplicación oftálmica, las soluciones o los medicamentos con frecuencia se preparan mediante una solución salina fisiológica como vehículo principal. Es posible que las soluciones oftálmicas también contengan conservantes, estabilizantes o surfactantes convencionales, aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los conservantes que pueden usarse en los complejos farmacéuticos de la presente
40 invención incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico

y el nitrato fenilmercurio. Un surfactante útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de esta invención. Estos vehículos incluyen, entre otros, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxameros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

5 Pueden agregarse ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estas incluyen, entre otras, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otra sustancia adecuada que ajuste la tonicidad y resulte aceptable desde el punto de vista oftálmico.

10 Pueden usarse diversos amortiguadores y medios para ajustar el pH en la medida en que la preparación resultante sea aceptable desde el punto de vista oftálmico. En función de lo anterior, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones en la medida en que sea necesario.

15 En un sentido similar, un antioxidante aceptable desde el punto de vista oftálmico para uso en esta invención incluye, entre otros, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado y hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante es el edetato disódico, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en su reemplazo o en conjunto con él.

20 Los ingredientes habitualmente se usan en las siguientes cantidades:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
principio activo	Alrededor de 0,001-5
conservantes	0-0,10
vehículo	0-40
sustancia para ajustar la tonicidad	1-10
amortiguador	0,01-10
sustancia para ajustar el pH	cantidad necesaria para lograr un pH de 4,5 a 7,5
antioxidante	cantidad necesaria
surfactante	cantidad necesaria
agua purificada	cantidad necesaria para llegar al 100%

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contengan el compuesto divulgado en el presente documento. Por lo general, las formulaciones tópicas pueden contener un sistema de vehículo farmacéutico cosolvente, emulsionante, mejorador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

25 La dosis real de los compuestos activos de esta invención depende del compuesto específico y de la afección que se trate; quienes tengan las competencias específicas en la materia sabrán seleccionar la dosis adecuada.

Los compuestos divulgados en el presente documento también son útiles en combinación con otros fármacos útiles para el tratamiento de glaucoma y otras afecciones.

Para el tratamiento del glaucoma, se contempla la posibilidad de administrar tratamiento combinado con las siguientes clases de fármacos:

- 5 Betabloqueantes (o antagonistas beta adrenérgicos), entre los que se incluyen carteolol, levobunolol, metiparanolol, hemihidrato de timolol, maleato de timolol, antagonistas selectivos beta 1, como betaxolol y similares, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos;
- Agonistas adrenérgicos, que incluyen:
- agonistas adrenérgicos no selectivos, como borato de epinefrina, clorhidrato de epinefrina y
10 dipivefrina, y similares, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos; y
- agonistas adrenérgicos selectivos α_2 , como apraclonidina, brimonidina y similares, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos;
- inhibidores de la anhidrasa carbónica, incluidos acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, brinzolamida, dorzolamida y similares, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los
15 mismos;
- Agonistas colinérgicos, que incluyen:
- agonistas colinérgicos de acción directa, como carbachol, pilocarpina clorhidrato, pilocarpina nitrato, pilocarpina y similares; o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos;
- inhibidores de la colinesterasa, como demecario, ecotiofato, fisostigmina y similares, o sales
20 farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos;
- Antagonistas del glutamato y otros agentes neuroprotectores como bloqueadores de los canales de calcio Ca^{2+} , como memantina, amantadina, rimantadina, nitroglicerina, dextrofanol, dextrometorfano, CGS-19755, dihidropirinas, verapamilo, emopamilo, benzodiazepinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, bepridilo, difenilbutilpiperidinas, difenilpiperazinas, HOE 166 y fármacos
25 relacionados, fluspirileno, eliprodilo, ifenprodilo, CP-101,606, tibalosina, 2309BT y 840S, flunarizina, nifedipina, nimodipina, barnidipina, verapamilo, lidoflazina, lactato de prenilamina, amilorida y fármacos similares, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos;
- Prostamidas, como bimatoprost, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos; y
- 30 Prostaglandinas, como travoprost, UFO-21, cloprostenol, fluprostenol, 13,14-dihidrocloprostenol, unoprostone isopropílica, latanoprost y similares.
- Cannabinoides, incluidos los agonistas del CB1, como WIN-55212-2 y CP-55940 y similares, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos.

Para el tratamiento de enfermedades que afectan el ojo, incluido el glaucoma, estos compuestos
35 pueden administrarse por vía tópica, periocular, intraocular, o de cualquier otro modo eficaz conocido en la especialidad.

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal puede lograrse mediante la administración de los compuestos descritos en este documento al mamífero que la padece. El
40 término enfermedad inflamatoria intestinal describe a una serie de enfermedades caracterizadas por

la inflamación intestinal, que incluyen, entre otras, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. El tratamiento puede realizarse mediante administración oral, por supositorios, o administración parenteral, u otro método adecuado.

5 Sin intención de limitar de modo alguno el alcance de la invención, la llegada de los compuestos divulgados en este documento al colon a través de formas posológicas orales puede obtenerse mediante cualquiera de una serie de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los artículos publicados por Chourasia y Jain en Pharm Pharmaceut Scie 6 (1): 33-66, 2003 y por Shareef et ál. (AAPS PharmSci 2003; 5 (2) Article 17) describen algunos métodos. Sin intención de limitar de modo alguno el alcance de la invención, estos métodos incluyen: 1) administración de un
10 profármaco, como los profármacos a base de azo o carbohidratos; 2) recubrimiento, encapsulamiento o impregnación del fármaco con un polímero diseñado para llegar al colon, 3) administración del fármaco con liberación controlada, 4) uso de un sistema bioadhesivo; y similares.

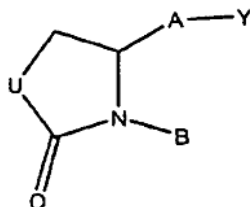
Si bien no es la intención atenerse de modo alguno a la teoría, se considera que la microflora intestinal es capaz de realizar un clivaje reductivo de un enlace azo, y dejar los dos átomos de
15 nitrógeno como grupos amino funcionales. Sin intención de limitar de modo alguno el alcance de la invención, el método de profármaco a base de grupos azo se ha usado para administrar ácido 5 aminosalicílico al colon de seres humanos en estudios clínicos para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. También se considera que las bacterias del tracto gastrointestinal inferior también tienen enzimas que pueden digerir los glucósidos, los glucurónidos, las ciclodextrinas, las
20 dextranasas y otros carbohidratos, y se ha demostrado que los profármacos ésteres formados a partir de estos carbohidratos administran los fármacos originales activos en forma selectiva al colon. Por ejemplo, los estudios *in vivo* e *in vitro* en ratas y cobayos con dexametasona, prednisolona, hidrocortisona y fludrocortisona sugieren que es posible que los conjugados de glucósidos sean útiles para la administración de esteroides al colon humano. Otros estudios *in vivo* han sugerido que los
25 profármacos de glucurónidos, ciclodextrina y dextrano de fármacos esteroides y no esteroides son útiles para la administración de estos fármacos en el tracto gastrointestinal inferior. Se ha demostrado que una amida del ácido salicílico y ácido glutámico es útil para la administración de ácido salicílico al colon de conejos y perros.

Sin intención de limitar de modo alguno el alcance de la invención, los polímeros de
30 carbohidratos como amilasa, arabinogalactano, chitosán, sulfato de condritín, dextrano, goma guar, pectina, xilina y similares, o grupos azo que contienen polímeros pueden usarse para recubrir un compuesto farmacéutico, o un fármaco puede estar impregnado del polímero o encapsulado en él. Se cree que después de la administración oral, los polímeros permanecen estables en el tracto gastrointestinal superior, pero son digeridos por la microflora del tracto gastrointestinal inferior, y de
35 este modo, liberan el fármaco para el tratamiento.

También es posible usar polímeros sensibles al pH, dado que el colon tiene un pH más alto que el tracto gastrointestinal superior. Por ejemplo, Rohm Pharmaceuticals, Darmstadt, Alemania, comercializa polímeros y copolímeros a base de metacrilato dependiente del pH que tienen solubilidades variadas en diferentes rangos de pH basados en la cantidad de grupos de carboxilato
40 libres en el polímero cuyo nombre comercial es Eudragit®. Actualmente se utilizan varias formas

posológicas de Eudragit® para administrar salsalazina para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. También se han estudiado sistemas de liberación controlada, sistemas bioadhesivos y otros sistemas de administración.

5 Una realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que tiene la siguiente fórmula:



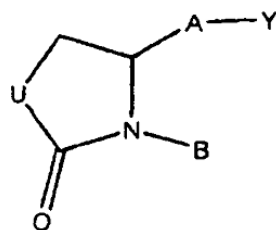
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

donde Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo; A es $-(CH_2)_8$, *cis* - $CH_2CH=CH-(CH_2)_3$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

10 U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H_1 alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

15 B es arilo o heteroarilo.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que tiene la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

donde

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

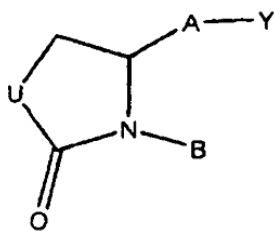
A es $-(CH_2)_8$, *cis* - $CH_2CH=CH-(CH_2)_3$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

25 U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H_1 alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es fenilo.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que tiene la siguiente fórmula:

30



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

donde

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

5

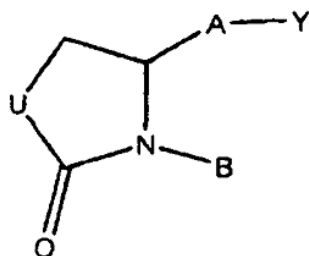
A es $-(CH_2)_6$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

10

U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H_1 alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es alquilfenilo.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que tiene la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;

15

donde

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

20

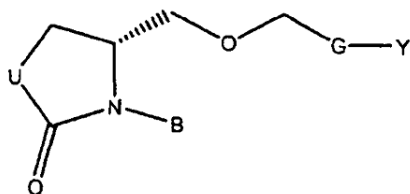
A es $-(CH_2)_6$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H_1 alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es *p-t*-butilfenilo.

25

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto contiene:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

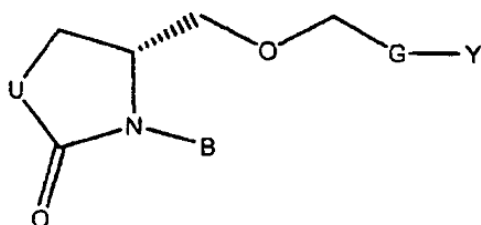
Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

5

G es interarileno o heterointerarileno -1,3 o $-(CH_2)_3-$; y

B es arilo o heteroarilo.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto contiene:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

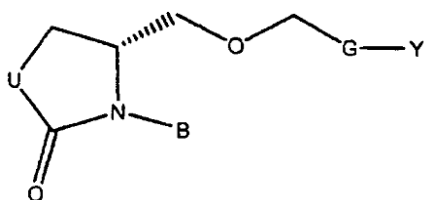
Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

15

G es 1,3-interarileno o heterointerarileno -1,3 o $-(CH_2)_3-$; y

B es fenilo.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto contiene:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 donde

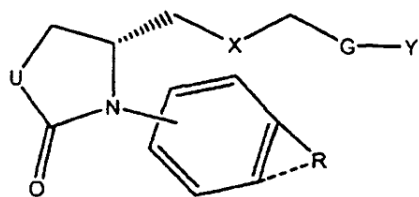
Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

G es interarileno o heterointerarileno -1,3 o $-(CH_2)_3-$; y

25

B es hidroxialquilfenilo.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:

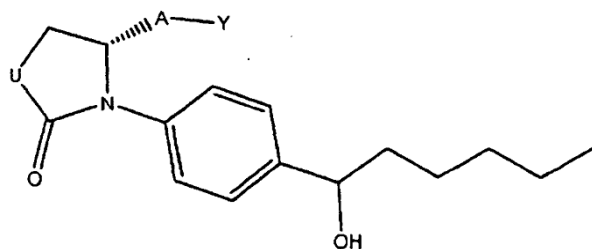


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde una línea punteada indica la presencia o ausencia de un enlace;

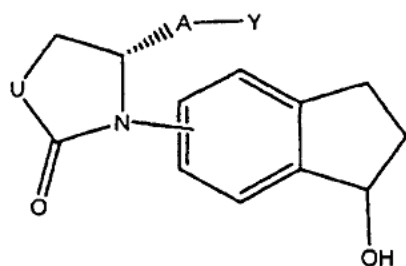
- 5 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;
- R es hidrocarbilo o hidroxi hidrocarbilo con 1 a 12 átomos de carbono;
- X es CH₂, O, o S; y
- 10 G es interarileno o heterointerarileno -1,3 o -(CH₂)₃-.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



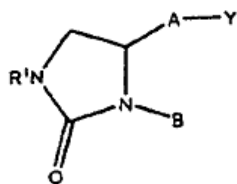
o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde A, Y y U son tal como se divulgan en la presente.

- 15 Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



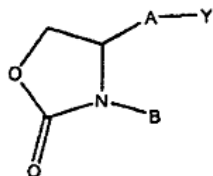
o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde A, Y y U son tal como se divulgan en la presente.

- 20 Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



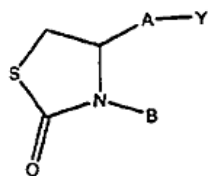
o una sal o un profáramaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde A, Y y R¹ son tal como se divulgan en la presente.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



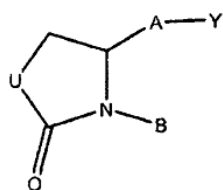
5 o una sal o un profáramaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde A e Y son tal como se divulgan en la presente.

Otra realización es el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



10 o una sal o un profáramaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde A e Y son tal como se divulgan en la presente.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

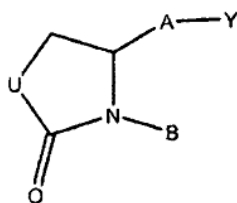
15 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

A es $-(CH_2)_6$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH₂ puede sustituirse por S u O;

20 U es O, S, NR¹, donde R¹ es H, alquilo C₁₋₆, acilo C₁₋₇, benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C₁₋₆, fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es arilo o heteroarilo.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

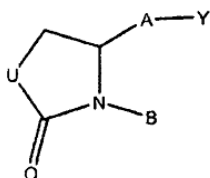
5 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

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

10 U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es fenilo.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 donde

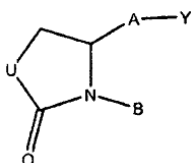
Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

20 A es $-(CH_2)_6$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es alquilfenilo.

25 Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

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

A es $-(CH_2)_6$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_{3-}$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_{3-}$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

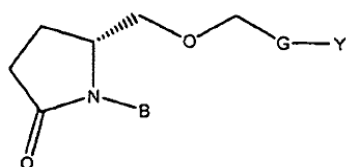
5

U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es *p-t*-butilfenilo.

10

También se divulga un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde

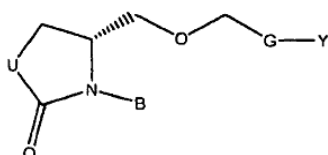
Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

15

G es interarileno o heterointerarileno -1,3 o $-(CH_2)_3-$; y

B es arilo o heteroarilo.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20

donde

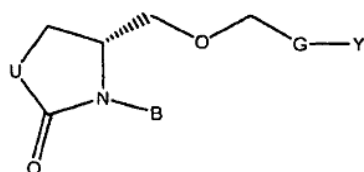
Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

G es interarileno o heterointerarileno -1,3 o $-(CH_2)_3-$; y

25

B es fenilo.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

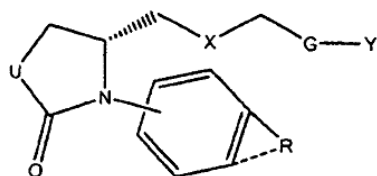
donde

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

G es interarileno o heterointerarileno -1,3 o $-(CH_2)_3-$; y

5 B es hidroalquilfenilo.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde una línea punteada indica la presencia o ausencia de un enlace;

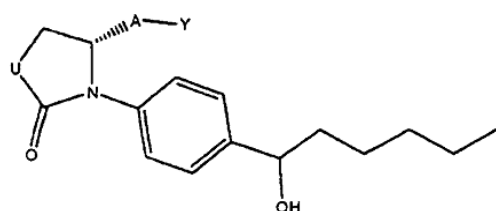
10 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

R es hidrocarbilo o hidroxi hidrocarbilo con 1 a 12 átomos de carbono;

X es CH_2 , O, o S; y

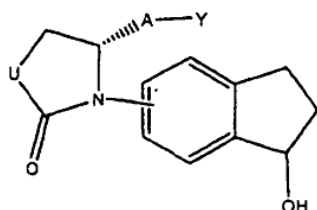
G es interarileno o heterointerarileno -1,3 o $-(CH_2)_3-$.

15 Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



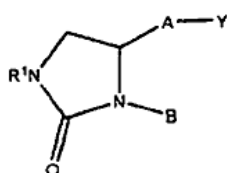
o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde Y, A y U son tal como se divulgan en la presente.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



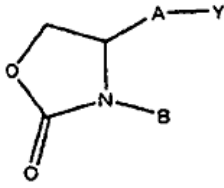
o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



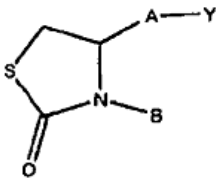
o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde Y, A y R^1 son tal como se divulgan en la presente.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde Y y A son tal como se divulgan en la presente.

Otra realización es un compuesto con la siguiente fórmula:



5 o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; donde Y y A son tal como se divulgan en la presente.

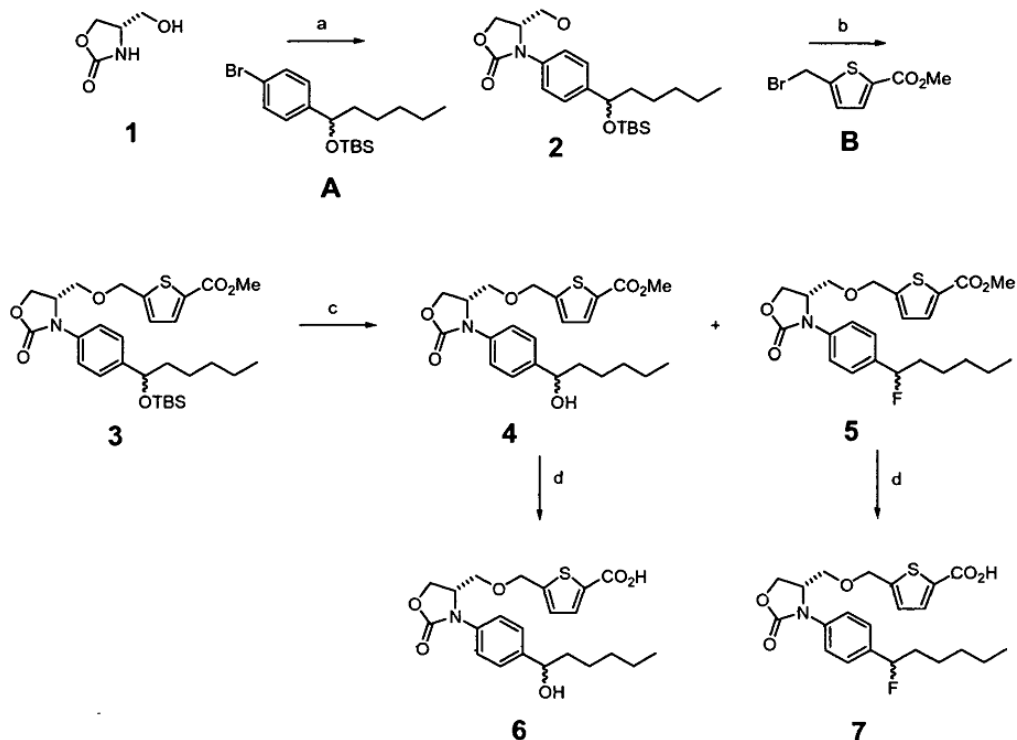
Las realizaciones contempladas para cada compuesto divulgado en la presente constituyen el uso del compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o de la hipertensión ocular.

10 Las realizaciones contempladas para cada compuesto divulgado en la presente constituyen el uso del compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las realizaciones contempladas para cada compuesto divulgado en la presente son complejos que contienen el compuesto, donde dichos complejos son líquidos oftálmicamente aceptables.

15

Métodos sintéticos



(a) CuI , $\text{MeN(H)CH}_2\text{CH}_2\text{N(H)Me}$, **A**, K_2CO_3 , MeCN ; (b) NaH , **B**, DMF ; (c) HF -piridina HF , MeCN ; (d) LiOH , H_2O , THF .

5

Ejemplo 1

5-[(S)-3-[4-(1-hidroxihexil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-4-ilmetoximetil]-tiofeno-2-ácido carboxílico (5)

Paso 1. Arilación de 1 a 2

10 Se agregó carbonato de potasio (730 mg, 5,28 mmol) a una solución de (S)-4-hidroximetil-oxazolidina-2-uno (1, preparada a partir de clorhidrato del éster metílico de la D-serina de conformidad con los procedimientos de Sibi y Renhowe *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7407-7410, 371 mg, 3,17 mmol) y bromuro de arilo A (980 g, 2,64 mmol) (ver la Solicitud Provisional de Patente N.º 60/742,779, presentada el 6 de diciembre de 2005, que expresamente se incorpora a la presente como referencia) en acetonitrilo [MeCN] (6 ml). Luego, se agregaron ioduro de cobre (I) y N,N'-dimetiletilenediamina, y se colocó un condensador de reflujo en el matraz de la reacción. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 3 d, luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó en etanoato de etilo [EtOAc], se filtró con celite y se lavó con el EtOAc excedente. El filtrado se concentró al vacío. En la purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna flash en 15 40 g de gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc , gradiente) se obtuvieron 363 mg (34%) del alcohol deseado **2**.

Paso 2. Alquilación de 2 a 3

Se agregó hidruro de sodio (dispersión oleosa al 60%, 26 mg, 0,65 mmol) a una solución de alcohol **2** (180 mg, 0,44 mmol) en DMF (1,1 ml) a 0 °C. Después de 5 min, se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió a -40 °C y se agregó una solución de bromuro **B** (Preparación 1, 125 mg, 0,53 mmol) en DMF (1,1 ml) mediante una cánula. Después de 3 h a -40 °C, la reacción se aplacó con 1 N HCl (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos combinados se lavaron con H₂O (2x15 ml) y salmuera (20 ml), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. En la purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna flash, en 12 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) se obtuvieron 97 mg (39%) del producto deseado **3**.

10 Paso 3. Desprotección de **3** para obtener **4** y **5**

Se agregó piridina HF (0,25 ml) a una solución de éter de sililo **3** (97 mg, 0,17 mmol) en MeCN (3,4 ml) a 0 °C en un vial de centelleo de plástico. Después de 1 h a 0 °C, se dejó que la mezcla de la reacción se calentara a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, la reacción se aplacó con NaHCO₃ acuoso y saturado y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. En la purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna flash, en 4 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) se obtuvieron 3 mg (3%) de **3,6** mg (8%) del fluoruro **5** y 62 mg (80%) del alcohol **4**.

20 Paso 4. Saponificación de **4** para obtener **6**

Se agregó hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,3 ml, 0,3 mmol) a una solución de éster **4** (26 mg, 0,058 mmol) en THF (0,6 ml). Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se acidificó con 1,0 M HCl (2 ml), luego, se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. En la purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna flash, en 4 g de gel de sílice (CH₂Cl₂ → 10% MeOH/CH₂Cl₂, gradiente) se obtuvieron 24 mg (95%) del compuesto del título (**6**).

Ejemplo 2

5-((S)-3-[4-(1-fluorohexil)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-4-ilmetoximetil)-tiofeno-2-ácido carboxílico (**7**)

Se agregó hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,075 mmol) a una solución de éster **5** (6 mg, 0,013 mmol) en THF (0,15 ml). Después de 18 h a temperatura ambiente, se eliminó el solvente bajo una corriente de nitrógeno, se acidificó el residuo con 1,0 M HCl (1 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. En la purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna flash en 40 g de gel de sílice (CH₂Cl₂ → 10% MeOH/CH₂Cl₂, gradiente) se obtuvieron 2,5 mg (43%) del compuesto del título (**7**).

35 Preparación 1

Metil 5-bromometil-tiofeno-2-carboxilato (**B**)

Se agregó bromo (0,47 ml, 9,12 mmol) a una solución de imidazol (617 mg, 9,06 mmol) y trifetilfosfina (2,40 g, 9,15 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución de metil 5-hidroximetil-tiofeno-2-carboxilato (preparada de conformidad con los procedimientos descritos en WO2004/037808; 1,30 g, 7,59 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de

10 min a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se concentró al vacío. En la purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna flash, en 80 g de gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) se obtuvieron 1,70 g (95%) del fluoruro del compuesto del título (**B**).

5 Se prevé que un compuesto como **2** serviría como precursor de análogos de los compuestos **6** y **7** que reemplazan el átomo de oxígeno de la cadena alfa por un átomo de carbono. Esto podría lograrse mediante los procedimientos establecidos en la Solicitud de Patente Provisional en los Estados Unidos N.º 60/777,506, presentada el 28 de febrero de 2006, que expresamente se incorpora mediante referencia en la presente. También se prevén otros análogos donde el tiofeno de la cadena alfa es reemplazado por un grupo arilo o heteroarilo diferente.

Asimismo, los análogos de los compuestos **6** y **7** que reemplazan el átomo de oxígeno del anillo del núcleo por un átomo de sulfuro o un átomo de nitrógeno. Los análogos del material de **1** que pueden usarse inicialmente para preparar estos compuestos son (S)-4-hidroximetiltiazolidina-2-uno y (R)-2-oxo-imidazolidina-1,4-ácido dicarboxílico 1-éster de bencilo 4-éster de metilo. La (S)-4-hidroximetiltiazolidina-2-uno se prepararía a partir de D-cisteína de conformidad con los procedimientos descritos por Han et al., WO2004/019938. La (R)-2-oxo-imidazolidina-1,4-ácido dicarboxílico 1-éster de bencilo 4-éster de metilo se prepararía a partir de (R)-N-carboxibencil-asparagina (derivada de D-asparagina) de conformidad con los procedimientos descritos por Saijo et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1459-1467. En el caso de la tiazolidinona, los procedimientos descritos anteriormente para la oxazolidinona se aplicarán directamente. También se prevén otras condiciones de arilación, como las catalizadas por complejos de paladio. Adicionalmente, puede ser beneficioso proteger el alcohol libre de (S)-4-hidroximetiltiazolidina-2 antes de la reacción de arilación, posiblemente como su éter de sililo. Estas condiciones se han descrito anteriormente (Solicitud de Patente Provisional en los Estados Unidos N.º 60/660,740, presentada el 10 de marzo de 2005, que actualmente es el documento prioritario para la Solicitud vía PCT N.º 2006/007797 presentada el 6 de marzo de 2006; ambas se incorporan expresamente mediante referencia en la presente; y Solicitud de Patente Provisional en los Estados Unidos N.º 60/777,506, presentada el 28 de febrero de 2006, que expresamente se incorpora mediante referencia en la presente). En el caso de la imidazolidinona, son necesarios algunos procedimientos adicionales. Por ende, después de la arilación del nitrógeno del anillo del núcleo, la fracción éster de metilo sería reducida selectivamente al derivado de hidroximetilo mediante NaBH₄ en EtOH. Después de la elaboración de la cadena alfa, la hidrólisis alcalina de la fracción éster C-1 también debería quitar el grupo carboxibencil del átomo de nitrógeno del anillo del núcleo. La reesterificación del ácido C-1 con diazometano, entonces, permitiría la alquilación, la acilación o la sulfonilación selectivas del átomo de nitrógeno del anillo del núcleo. La rehidrólisis (mediante esterasa, de ser necesario a los fines de la selectividad) entonces permitiría obtener el ácido C-1 deseado.

Métodos de ensayos biológicos

Datos de unión

40 **K_i**

Los experimentos de unión competitiva se realizan en un medio que contiene una solución de sal balanceada de Hank, HEPES 20 mM, pH 7,3, membranas (proteína de ~60 µg) o 2×10^5 células de las células HEK 293 que expresan establemente los receptores EP2 humanos, [3 H]PGE2 (10 nM) y concentraciones diversas de compuestos de prueba en un volumen total de 300 µl. Las mezclas de reacción se incuban a 23 °C durante 60 min, y se filtran a través de filtros Whatman GF/B al vacío. Los filtros se lavan tres veces con un amortiguador helado de 5 ml que contiene 50 mM de Tris/HCl (pH 7,3). Se calcula una unión no específica en presencia de PGE2 no marcado en exceso (10 µM). Los datos de unión se aplican al modelo de unión de una única clase de lugares de unión, mediante análisis de regresión no lineal. Por ende, los valores de la CI_{50} obtenidos se convierten en K_i mediante la ecuación de $K_i = (CI_{50} / (1 + [L] / K_D))$ donde [L] representa la concentración de PGE2 (10 nM) y K_D , la constante de disociación de [3 H]PGE2 en receptores EP2 humanos (40 nM).

Unión a radioligando

Células que expresan establemente los receptores EP₁, EP₂, EP₄ y FP

Las células HEK 293 que expresan establemente el receptor FP humano o felino, o los receptores EP₁, EP₂ o EP₄ se lavan con amortiguador TME, se raspan del fondo de los matraces y se homogeneizan durante 30 s usando un politrón Brinkman PT 10/35. Se agrega el amortiguador TME para alcanzar un volumen final de 40 ml en los tubos centrífugos (el complejo del TME es de base TRIS de 100 mM, MgCl₂ 20 mM, EDTA 2 M; se incorporan 10 N HCl para alcanzar un pH de 7,4).

El homogenado celular se centrifuga a 19.000 rpm durante 20 min a 4 °C usando un rotor Beckman Ti-60. Se vuelve a suspender la bolita resultante en el amortiguador TME para obtener una concentración final de proteínas de 1 mg/ml, según lo determina el ensayo Biorad. Se realizan ensayos de unión competitiva a radioligandos en comparación con [3 H]17 –fenil PGF_{2α} (5 nM) en un volumen de 100 µl durante 60 min. Las reacciones de unión se inician mediante la incorporación de una fracción de membrana plasmática. La reacción finaliza mediante la incorporación de 4 ml de amortiguador helado TRIS-HCl y la rápida filtración a través de filtros de fibra de vidrio GF/B mediante una cosechadora de cultivo celular Brandel. Los filtros se lavan 3 veces con un amortiguador helado y se secan en el horno durante una hora.

El [3 H] PGE₂ (actividad específica de 180 Ci mmol) se usa como radioligando de los receptores EP. El [3 H]17 –fenil PGF_{2α} se emplea para estudios de unión a receptores FP. Los estudios de unión en que se utilizan receptores EP₁, EP₂, EP₄ y FP se realizan por duplicado en, al menos, tres experimentos separados. Se usa un volumen del ensayo de 200 µl. Las incubaciones se realizan durante 60 min a 25 °C y se terminan con la incorporación de 4 ml de amortiguador helado TRIS-HCl y la rápida filtración a través de filtros GF/B Whatman y tres lavados adicionales de 4 ml en una cosechadora de cultivo celular (Brandel). Los estudios de competencia se realizan con una concentración final de 5 nM [3 H] PGE₂, o 5 nM de [3 H]17 –fenil PGF_{2α} y la unión no específica se determina con 10^{-5} M de PGE₂ no marcado o 17 –fenil PGF_{2α}, según el subtipo de receptor que se estudie.

MÉTODOS PARA LOS ESTUDIOS FLIPR™

(a) CULTIVO CELULAR

Las células HEK-293(EBNA), que expresan establemente un tipo o un subtipo de receptores de prostaglandina humana recombinante (receptores de prostaglandina expresados del siguiente modo: hDP/Gqs5; hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5; hFP; hIP; hTP) se cultivan en placas de cultivo de 100 mm, en un medio DMEM con alto contenido de glucosa que contiene un 10% de suero fetal bovino, 2 mM de l-glutamina, 250 µg/ml de geneticina (G418) y 200 µg/ml de higromicina B como marcadores de selección, y 100 unidades/ml de penicilina G, 100 µg/ml de estreptomycin y 0,25 µg/ml de anfotericina B

(b) ESTUDIOS DE SEÑALES DE CALCIO EN FLIPR™

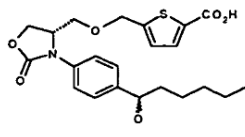
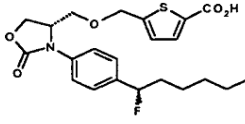
Se siembran las células con una densidad de 5x10⁴ células por pocillo en placas Biocoat® de 96 pocillos de fondo transparente, de paredes negras, recubiertas con poli-D-lisina (Becton-Dickinson); y se les permite fijarse durante la noche en una incubadora a 37 °C. Luego, las células se lavan dos veces con un amortiguador HBSS-HEPES (Solución Salina Equilibrada Hanks sin bicarbonato y rojo de fenol, 20 mM HEPES, pH 7,4) con una lavadora de placas Cellwash (Labsystems). Después de 45 minutos de carga de la tintura a oscuras, con la tintura sensible al calcio Fluo-4 AM y con una concentración final de 2 µM, las placas se lavan cuatro veces con un amortiguador HBSS-HEPES para retirar el exceso de tintura y se dejan 100 µl en cada pocillo. Las placas se vuelven a equilibrar a 37 °C durante algunos minutos.

Las células se excitan con un láser argón a 488 nm, y la emisión se mide a través de un filtro de emisión de ancho de banda de 510-570 nm (FLIPR™, Dispositivos moleculares, Sunnyvale, CA). Se incorpora una solución farmacológica en un volumen de 50 µl para cada pocillo a fin de obtener la concentración final deseada. Se registra el aumento máximo en la intensidad de la fluorescencia respecto de cada pocillo. En cada placa, cada uno de los cuatro pocillos funcionan como controles negativos (amortiguador HBSS-HEPES) y positivos (agonistas estándares: BW245C [hDP], PGE₂ [hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5]; PGF_{2α} [hFP]; carbaciclina [hIP]; U-46619 [hTP], según el receptor). Luego, se expresa el cambio en la fluorescencia máxima en cada pocillo con contenido del fármaco, con respecto a los controles.

Los compuestos se prueban en formato de alto rendimiento (*high-throughput*, HTS) o de concentración-respuesta (CoRe). En el formato HTS, se examinan cuarenta y cuatro compuestos por placa en duplicados, a una concentración de 10⁻⁵ M. Para generar las curvas de concentración-respuesta, se evalúan cuatro compuestos por placa en duplicados, en un rango de concentración de 10⁻⁵ M a 10⁻¹¹ M. Los valores duplicados se promedian. En cada uno de los formatos, HTS o CoRe, cada compuesto se evalúa en 3 placas separadas, con células de diferentes pasajes, para obtener un n≥3.

Los resultados de ejemplos de compuestos figuran a continuación:

Estructura	Datos de EP2			Datos de EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
	flipr, EC50	cAMP, EC5	Ki	Flipr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP

		0									
	817	14	2711	NC		NC	NC	995	NC	NC	>1000 0
		13	1043								

Presión intraocular (IOP)

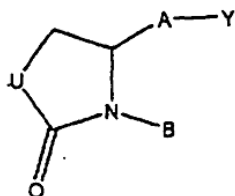
Entre los estudios de presión intraocular que se realizan en perros se incluye la neumotonometría en perros de raza Beagle de ambos sexos (10-15 kg). Los animales permanecen conscientes durante el estudio y se los inmoviliza suavemente con las manos. Los fármacos se administran en forma tópica en un ojo, en forma de una gota de 25 µl de volumen, el otro ojo recibe un vehículo 25 µl (0,1% de polisorbato 80:10 mM TRIS) como control. Se utiliza proparacaína (0,1%) como anestesia durante la tonometría. La presión intraocular se determina inmediatamente antes de la administración del fármaco, 2, 4 y 6 h después y cada día de los 5 días del estudio. El fármaco se administra inmediatamente después de la primera lectura de la presión intraocular.

Los compuestos que se divulgan son útiles para el tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular, enfermedad inflamatoria intestinal y otras enfermedades o afecciones divulgadas en la presente.

La siguiente descripción detalla métodos y composiciones específicos que pueden emplearse para practicar la presente invención, y representan el mejor modo contemplado. No obstante, para una persona con conocimientos ordinarios de la especialidad es evidente que pueden prepararse compuestos adicionales con las propiedades farmacológicas deseadas en una forma análoga, y que los compuestos divulgados también pueden obtenerse de diferentes compuestos iniciales, a través de diferentes reacciones químicas. De manera similar, pueden prepararse diferentes composiciones farmacéuticas y utilizarse con, sustancialmente, el mismo resultado. Por ende, sin perjuicio del detalle con que lo que antecede pueda figurar en el texto, no debe interpretarse de manera que limite el alcance general del texto, sino que el ámbito de la presente invención debe regirse únicamente por la interpretación legal de las reivindicaciones anexadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 donde

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetolo o un éter del mismo que contiene hasta un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

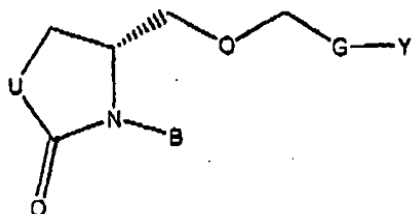
10 A es $-(CH_2)_8$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden sustituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde un CH_2 puede sustituirse por S u O;

U es O, S, NR^1 , donde R^1 es H, alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , benzoilo, bifenilacilo, sulfonilo C_{1-6} , fenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, trifluorometilacilo o trifloilo; y

B es arilo o heteroarilo.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde B es fenilo, alquilfenilo o *p-t*-butilfenilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



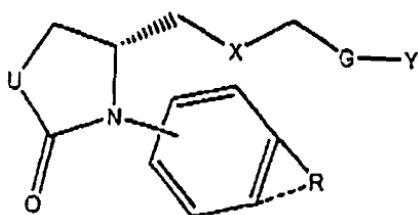
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde G es 1,3-interarileno o interheteroarileno, o $-(CH_2)_3$.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde B es fenilo.

20 5. El compuesto de la reivindicación 4, donde G es intertienileno.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde B es hidroxialquilfenilo.

7. El compuesto que tiene la fórmula:

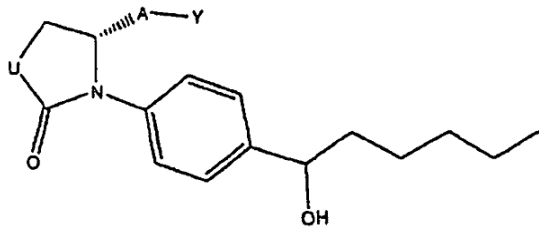


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde una línea punteada indica la presencia o ausencia de un enlace.

R es hidrocarbilo o hidroxihidrocarbilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono; X es CH₂, O o S; y

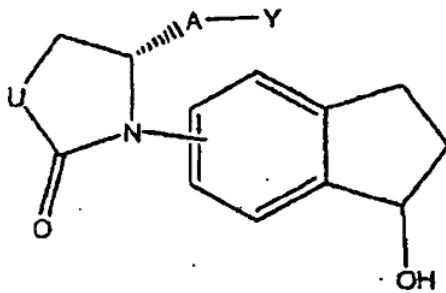
G es 1,3-interarileno o interheteroarileno, o -(CH₂)₃.

- 5
8. El compuesto de la reivindicación 7, donde G es intertienileno.
 9. El compuesto de la reivindicación 8, donde X es CH₂ u O.
 10. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



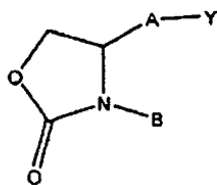
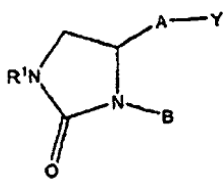
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10
11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:

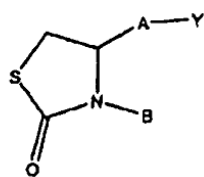


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



or



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado a partir de:

(S)-metil 5-(((3-(4-(1-hidroxihexil)fenil)-2-oxooxazolidin-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-carboxilato;

5 (S)-metil 5-(((3-(4-(1-fluorohexil)fenil)-2-oxooxazolidina-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-carboxilato;

(S)-5-(((3-(4-(1-hidroxihexil)fenil)-2-oxooxazolidina-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-ácido carboxílico; y

(S)-5-(((3-(4-(1-fluorohezil)fenil)-2-oxooxazolidina-4-il)metoxi)metil)tiofeno-2-ácido carboxílico.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la preparación de un medicamento utilizado para reducir la presión intraocular en mamíferos.

10 15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 en la fabricación de un medicamento para reducir la presión intraocular en mamíferos.