

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 269**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2008 E 08797844 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 2190835**

54 Título: **Compuestos adrenérgicos**

30 Prioridad:

15.08.2007 US 955960 P

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

20.02.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SINHA, SANTOSH, C.;
BHAT, SMITA, S.;
HEIDELBAUGH, TODD, M.;
GIL, DANIEL, W.;
CHOW, KEN y
GARST, MICHAEL, E.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 269 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

Compuestos adrenérgicos

REFERENCIA CRUZADA

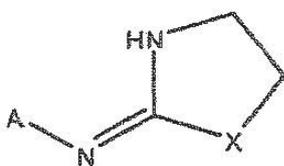
5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° de serie 60/955.960, presentada el 15 de agosto de 2007.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Existe una necesidad permanente de compuestos alfa-adrenérgicos para tratar el dolor, el glaucoma y otras enfermedades.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10 Se describe aquí un compuesto que tiene una estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un tautómero o un complejo no covalente del mismo;

en el que X es O, S, o NH; y

A es un sistema de anillos bicíclicos condensados que comprende:

15 un resto de anillo alquilo C₃₋₅ condensado con un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O, o S;

en el que el resto de anillo alquilo forma el enlace representado como A-N en la estructura, teniendo dicho resto de anillo alquilo 0 o 1 sustituyentes alquilo C₁₋₄; y

20 el anillo heteroaromático tiene de 0 a 3 sustituyentes que consisten independientemente en: de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 10 átomos de hidrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 1 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, y de 0 a 1 átomos de bromo, para uso en un método para reducir la presión intraocular en un mamífero. Se describe también aquí el compuesto anterior para uso en un método para tratar el dolor en un mamífero. Se describen además aquí los compuestos que se definen en las reivindicaciones.

25 Estos compuestos son útiles para el tratamiento del dolor, del glaucoma, y para la reducción de la presión intraocular. El compuesto se incorpora a una forma farmacéutica o un medicamento y se administra al mamífero que lo necesite. Por ejemplo, se puede administrar una composición líquida como gotas oculares para el tratamiento del glaucoma o reducción de la presión intraocular. También se puede administrar oralmente una forma farmacéutica sólida para cualquiera de estas enfermedades. Otros tipos de formas farmacéuticas y medicamentos son bien conocidos en la técnica, y también se pueden utilizar aquí.

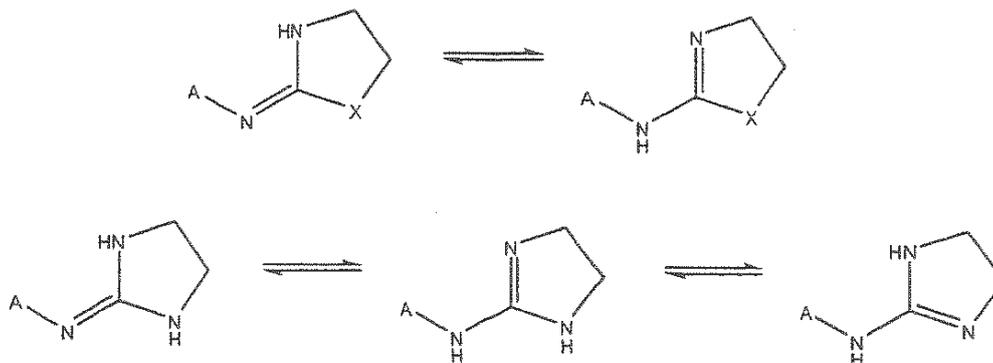
30 Para los fines de esta descripción, "tratar," o "tratamiento" se refieren al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo, o fármaco en el diagnóstico, curación, alivio, tratamiento, o prevención de una enfermedad u otra afección indeseable.

35 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que sea adecuada para la administración a un animal o a un ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere también a cualquier sal que se puede formar *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se convierte en ácido o sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tal como un ácido o base conjugados, asociados con uno o más contraiones correspondientes. Las sales se pueden formar a partir de uno o más grupos ácidos desprotonados (por ejemplo ácidos carboxílicos), de uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo aminas), o de ambos (por ejemplo zwitteriones), o incorporar dichos grupos.

40 Un profármaco es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de la administración. La conversión puede tener lugar por hidrólisis de un grupo éster o de algún otro grupo biológicamente lábil. La preparación de profármacos es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, "Prodrugs and

Drugs Delivery Systems," que es un capítulo de Richard B. Silverman, Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557, proporciona detalles adicionales sobre el tema.

- 5 Los tautómeros son isómeros que forman un rápido equilibrio uno con otro. Por ejemplo, los tautómeros pueden estar relacionados por la transferencia de un protón, un átomo de hidrógeno, o un ion hidruro. A continuación se representan ejemplos de tautómeros.



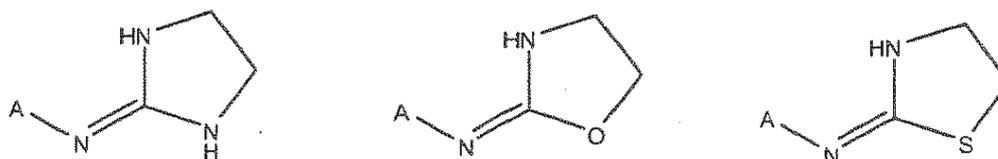
A menos que se represente explícitamente la estereoquímica, una estructura pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

- 10 Formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes de las que pueden resultar de practicar los procedimientos descritos aquí. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes tipos de formas sólidas amorfas, cristales, y similares.

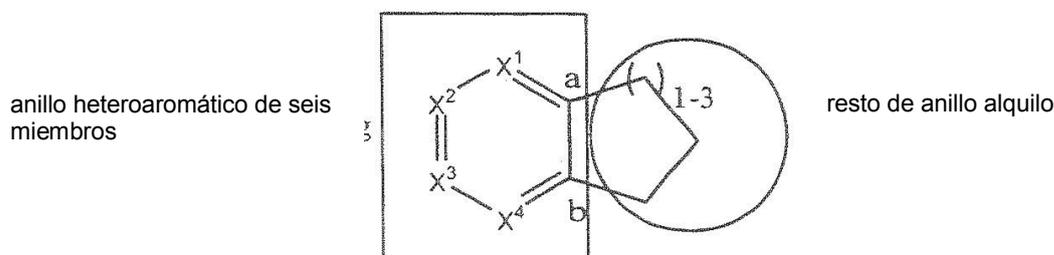
Complejos no covalentes son complejos que se pueden formar entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no incluyen una interacción de enlace covalente entre el compuesto y la especie química adicional.

- 15 Puede haber o no una relación específica entre el compuesto y la especie química adicional. Los ejemplos pueden incluir solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga, y similares.

X es O, S, o NH. Por lo tanto, se describen compuestos según cualquiera de las fórmulas estructurales que siguen.



- 20 A es un resto de anillo alquilo C₃₋₅ condensado con un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O, o S. Por lo tanto, la estructura del núcleo del anillo de A se representa a continuación



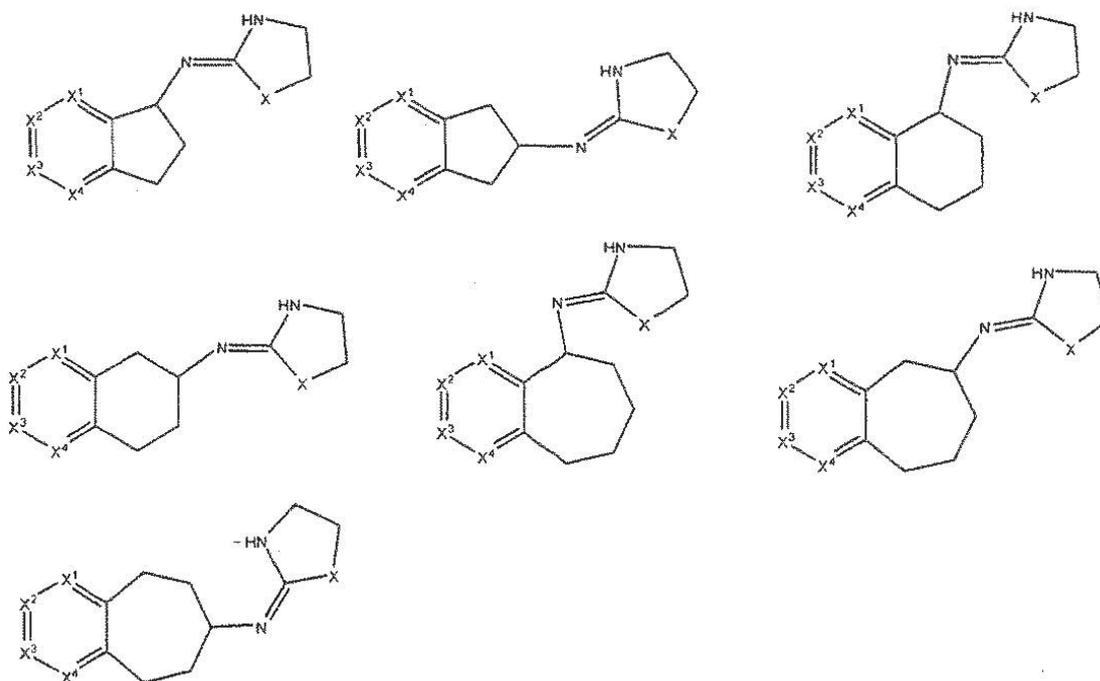
El resto de anillo alquilo se representa en el círculo de la derecha. Es la porción del sistema de anillos que debería formar un anillo cicloalquilo si los dos átomos que completan el anillo, esto es los átomos de carbono marcados "a" y

"b," fueran ambos $-\text{CH}_2-$. Un resto de anillo alquilo no sustituido consiste en $-(\text{CH}_2)_n-$, en el que n es de 3 a 5. El anillo heteroaromático de seis miembros se representa en el rectángulo de la izquierda, en el que 1 o 2 de X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son independientemente S, N, u O, y el resto son CH o C--Y, donde Y es un sustituyente como se describe aquí.

- 5 Los ejemplos útiles del anillo heteroaromático incluyen piridina, pirazina, pirimidina, y similares, sustituidas o no sustituidas.

El resto de anillo alquilo forma el enlace representado como A-N en la estructura general. En otras palabras, el nitrógeno puente se une directamente a uno de los carbonos no aromáticos del resto de anillo alquilo.

En otras palabras, se describen las estructuras representadas a continuación.



10

El resto de anillo alquilo puede estar sin sustituir, pero también puede tener 1 sustituyente alquilo C_{1-4} .

Los sustituyentes del anillo heteroaromático son restos estables que consisten independientemente en: de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 10 átomos de hidrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 1 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, y de 0 a 1 átomos de bromo.

- 15 Sometidos a las restricciones descritas aquí (por ejemplo límites en el número de átomos), los ejemplos de estos sustituyentes incluyen, pero sin limitarse a ellos:

Hidrocarbilo, que significa un resto que consiste en carbono e hidrógeno solamente, incluyendo, pero sin limitarse a ellos:

- a. alquilo, que significa hidrocarbilo que no tiene dobles ni triples enlaces, incluyendo, pero sin limitarse a ellos:

20

- alquilo lineal, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, etc.,
- alquilo ramificado, por ejemplo iso-propilo, t-butilo y otros isómeros de butilo ramificado, etc.,
- cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, etc.,
- combinaciones de alquilo lineal, ramificado, y/o cicloalquilo;

25

- b. alqueno, por ejemplo hidrocarbilo que tiene 1 o más enlaces dobles, incluyendo alqueno lineal, ramificado, o cicloalqueno

- c. alquino, por ejemplo hidrocarbilo que tiene 1 o más enlaces triples, incluyendo alquino lineal, ramificado, o cicloalquino;

d. combinaciones de alquilo, alquenoilo, y/o alquinoilo

alquil-CN, tal como $-\text{CH}_2\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-CN}$; $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$, y similares;

hidroxialquilo, esto es alquilo-OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo, y similares;

sustituyentes éter, incluyendo $-\text{O}$ -alquilo, alquil-O-alquilo, y similares;

5 sustituyentes tioéter, incluyendo $-\text{S}$ -alquilo, alquil-S-alquilo, y similares;

sustituyentes amina, incluyendo $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ -alquilo, $-\text{N}$ -alquilo¹alquilo² (es decir, alquilo¹ y alquilo² son iguales o diferentes, y ambos están unidos a N), alquil- NH_2 , alquil-NH-alquilo, alquil-N-alquilo¹alquilo², y similares;

aminoalquilo, que significa alquil-amina, tal como aminometilo ($-\text{CH}_2$ -amina), aminoetilo, y similares;

sustituyentes éster, incluyendo $-\text{CO}_2$ -alquilo, $-\text{CO}_2$ -fenilo, etc.;

10 otros sustituyentes carbonilo, incluyendo aldehídos; cetonas, tales como acilo (esto es



hidrocarbilo), y similares; en particular se contemplan sustituyentes acetilo, propionilo, y benzoilo;

fluorocarbonos o hidrofluorocarbonos tales como $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, etc.; y

$-\text{CN}$;

también son posibles combinaciones de los anteriores, sujetas a las constricciones definidas;

15 Alternativamente, un sustituyente puede ser $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, o $-\text{I}$.

En particular, se contempla alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

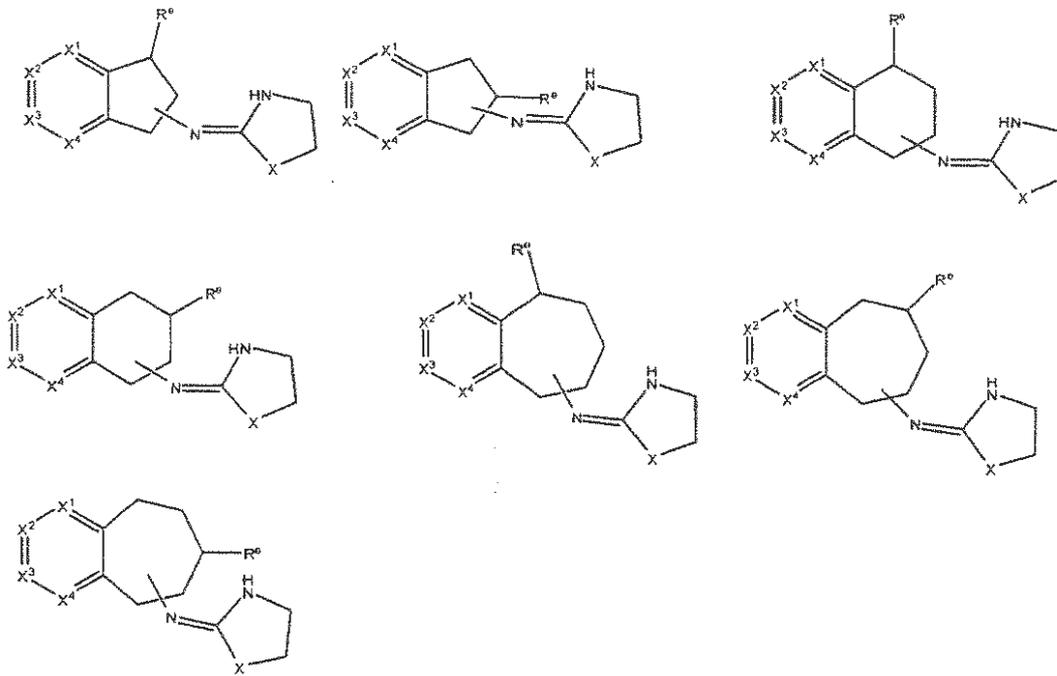
Los sustituyentes del anillo heteroaromático son estables, esto es deben ser bastante estables para ser conservados en un frasco a temperatura ambiente en una atmósfera normal durante al menos 12 horas, o bastante estables para ser útiles para cualquier propósito descrito aquí.

20 Si un sustituyente es una sal, por ejemplo de un ácido carboxílico o de una amina, el contra-ion de dicha sal, es decir el ion que no está unido covalentemente al resto de la molécula no se cuenta con el fin de calcular el número de átomos en el resto. Por lo tanto, por ejemplo, la sal $-\text{CO}_2^-\text{Na}^+$ consiste en 1 átomo de carbono y 2 átomos de oxígeno, esto es el sodio no se cuenta. En otro ejemplo, la sal $-\text{NH}(\text{Me})_2^+\text{Cl}^-$ consiste en 2 átomos de carbono, 1 átomo de nitrógeno, y 7 átomos de hidrógeno, esto es, el cloro no se cuenta.

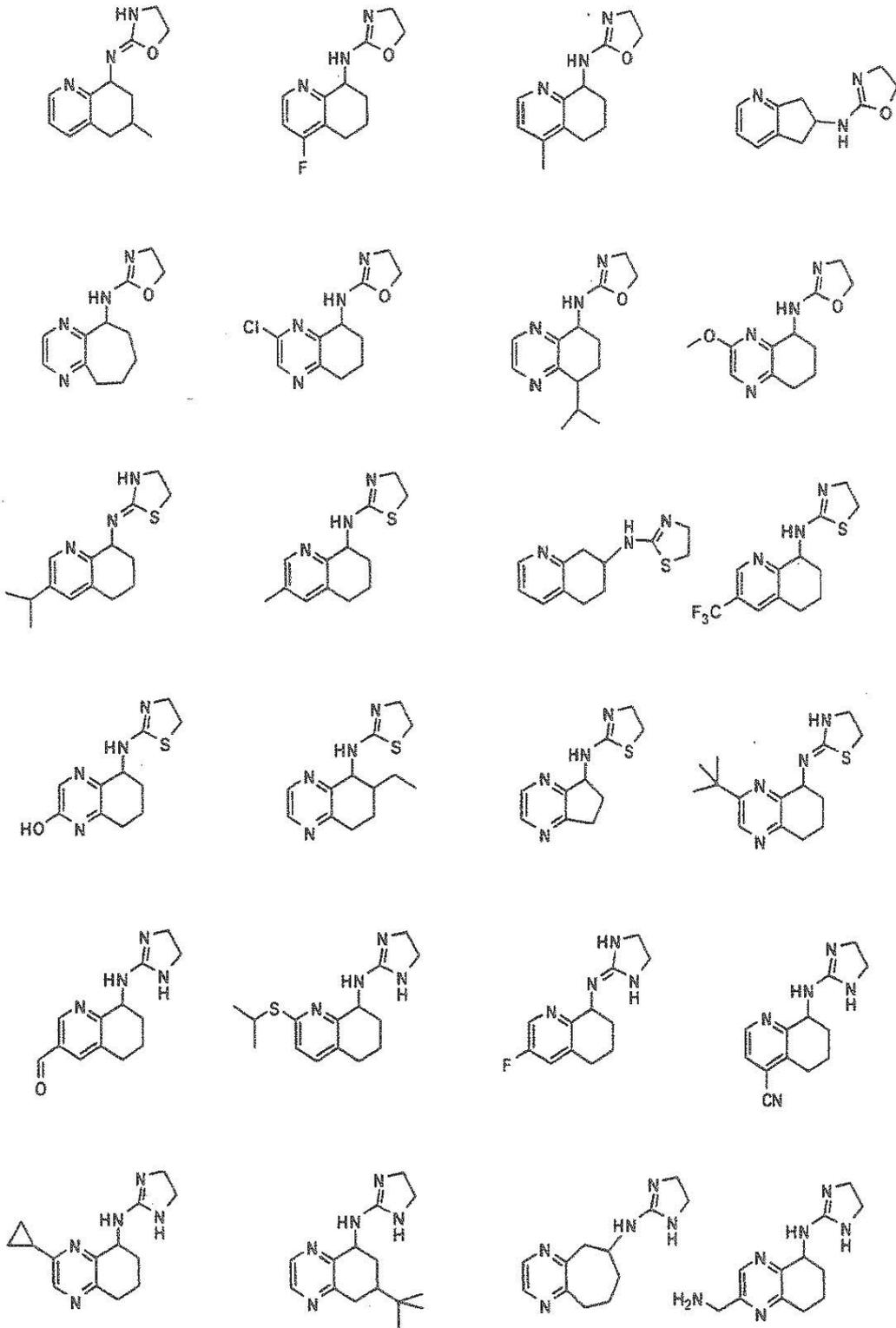
25 En otra descripción, los sustituyentes son independientemente $-\text{H}$, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, una amina que tiene de 0 a 4 átomos de carbono, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, o acilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

En otra descripción, los sustituyentes son independientemente $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{NHCH}_3$, o $-\text{CF}_3$.

30 El sustituyente del resto de anillo alquilo es H o alquilo C_{1-4} , esto es, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, y los isómeros de butilo. Por lo tanto, se contemplan los compuestos que tienen cualquiera de las estructuras representadas a continuación, en las que el sustituyente del anillo alquilo se representa como R^e .

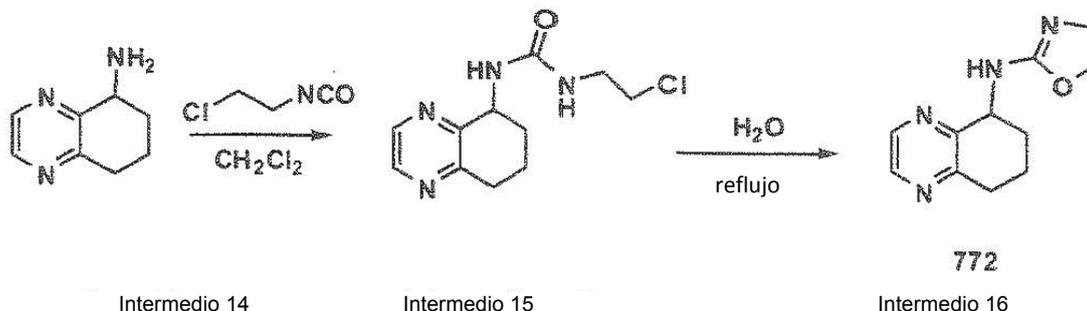


Algunos ejemplos hipotéticos de compuestos útiles se muestran a continuación.



Métodos sintéticos

Procedimiento para la preparación de (4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalin-5-il)-amina, 772

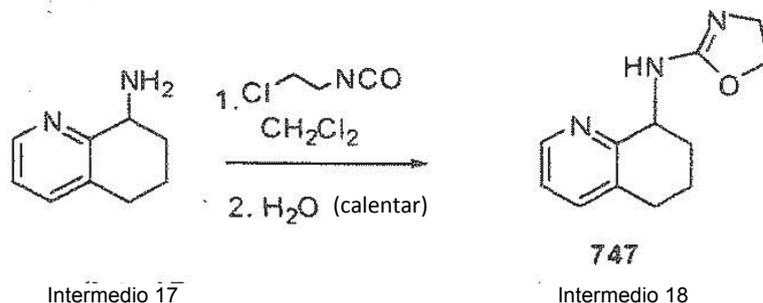


- 5 Se añadió isocianato de cloroetilo (3,3 mmol) a 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-amina (Intermedio 14) (3,0 mmol) en diclorometano (10 mL). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Se separó el disolvente a vacío y se obtuvo un material crudo, Intermedio 15.

Se mantuvo a reflujo el intermedio 15 en H₂O (60 mL) durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se alcalinizó la reacción con NaOH (pH 14), se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio para dar el compuesto 772.

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ=8,42 (d, J=6 Hz, 1H), 7,42 (d, J=6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=6, 9 Hz, 1H), 4,88-4,69 (m, 3H), 3,99-3,85 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H).

Procedimiento para la preparación de (4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina, 747

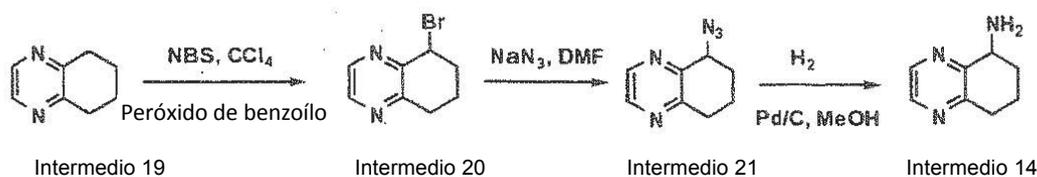


- 15 A 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-amina (Intermedio 17) (3,0 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió isocianato de cloroetilo (3,3 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se separó el disolvente a vacío y se obtuvo un material crudo, que se mantuvo a reflujo en H₂O (60 mL) durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se alcalinizó la reacción con NaOH (pH 14), se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio para dar el compuesto 747, (4,5-dihidro-oxazol-2-il)-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il)-amina, 747 como un sólido.

¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz): δ=6,89-7,34 (m, 4H), 5,21 (s, J=4,5 Hz, 1H), 4,01-4,07 (m, 2H), 3,34-3,39 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,59-2,67 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 1H).

Síntesis de las aminas 14 y 17

25 Procedimiento para la preparación de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-amina, 14



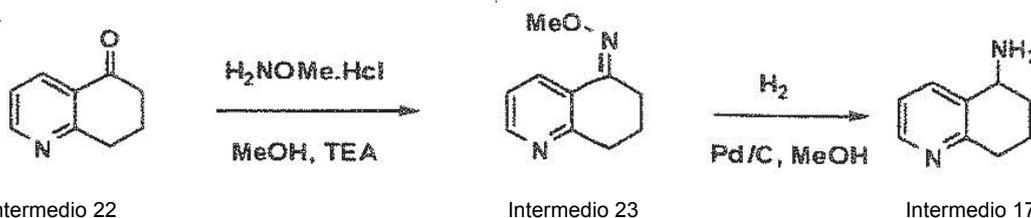
A una solución de 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina (Intermedio 19) (3,08 g, 23,0 mmol, comercialmente disponible) en CCl_4 (200 mL) se añadió N-bromosuccinamida (4,09 g, 23,0 mmol) y una cantidad catalítica (56 mg) de peróxido de benzoilo. Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 17 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de Celita y se concentró a vacío para dar 5-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina, (Intermedio 20) (3,8 g, crudo).

Se disolvieron 5-bromo-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina, (Intermedio 20) (3,8 g, 17,92 mmol) y azida de sodio (2,3 g, 35,8 mmol) en DMF (50 mL) en atmósfera de nitrógeno y se calentó la mezcla de reacción a 60 °C. durante 20 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió sobre agua (200 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 × 100 mL), se secaron y se concentraron a vacío. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice utilizando EtOAc/hexano 1:1 para obtener la 5-azido-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina, (Intermedio 21) (3,2 g, 84 %).

Una mezcla de 5-azido-5,6,7,8-tetrahidroquinoxalina, (Intermedio 21) (3,2 g, 15,09 mmol) en MeOH (40 mL) se trató con Pd al 10 %/C (300 mg) en atmósfera de H_2 (cilindro) durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice con MeOH al 10 %: CH_2Cl_2 para dar, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalin-5-amina, (Intermedio 21) (1,3 g).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz): δ =8,48 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 4,06 (dd, J=5,5, 9 Hz, 1 H), 3,02-2,97 (m, 2 H), 2,30-2,24 (m, 1 H), 2,15-2,08 (m, 1 H), 1,96-1,73 (m, 1H).

Procedimiento para la preparación de 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-amina, 17:



A una solución de 7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona (Intermedio 22) (1,06 g, 7,2 mmol, comercialmente disponible) en MeOH (20 mL) se añadió metoxilamina (1,2 g, 14,4 mmol) seguida por trietilamina (2 mL, 14,4 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se diluyó entonces el residuo con CH_2Cl_2 y se sofocó con agua (100 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron a vacío. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice utilizando MeOH: CH_2Cl_2 para obtener O-metil-oxima de (Z/E)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona, (Intermedio 23) (1,14 g, 90 %).

A una mezcla de O-metil-oxima de (Z/E)-7,8-dihidroquinolin-5(6H)-ona, (Intermedio 23) (1,14 g, 6,47 mmol) en TFA (20 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (10 % en peso de Pd/C; 0,15 g) bajo argón en un matraz agitador de Parr. Se hidrogenó la mezcla a 344,8 KPa durante 16 horas. Se hizo pasar una corriente de nitrógeno por la mezcla de reacción y se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró a vacío. Se purificó el material crudo por cromatografía rápida en columna de gel de sílice utilizando NH_3 -MeOH: CH_2Cl_2 para obtener, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-amina, (Intermedio 22), (0,74 g, 78 %).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ =8,41 (d, J=4,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,85-2,80, (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 2H).

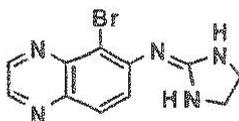
Datos biológicos

Ensayo de selección del receptor y tecnología de amplificación (RSAT)

El ensayo RSAT mide la pérdida, mediada por el receptor, de la inhibición por contacto que da como resultado la proliferación selectiva de células que contienen receptor en una población mixta de células confluentes. El aumento del número de células se evalúa con un gen marcador transfectado apropiado tal como β -galactosidasa, cuya actividad se puede medir fácilmente en un formato de 96 pocillos. Los receptores que activan la proteína G, Gq, provocan esta respuesta. Los receptores Alfa2, que normalmente se acoplan a G_i , activan la respuesta RSAT cuando se coexpresan con un híbrido de la proteína Gq que tiene un dominio de reconocimiento del receptor G_i , llamado Gq/i5.

Las células NIH-3T3 se ponen en placas a una densidad de 2 × 10⁶ células en placas de 15 cm y se mantienen en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con suero de ternera al 10 %. Un día más tarde, las células son cotransfectadas por precipitación de fosfato de calcio con plásmidos de expresión de los mamíferos que

codifican p-SV- β -galactosidasa (5-10 μ g), receptor (1-2 μ g) y proteína G (1-2 μ g). También se pueden incluir en la mezcla de transfección 40 μ g de DNA de esperma de salmón. Se añade medio fresco el día siguiente y 1-2 días más tarde, se recogen las células y se congelan en 50 alícuotas de ensayo. Se descongelan las células y se añaden 100 μ l a alícuotas de 100 μ l de diferentes concentraciones de fármacos por triplicado en placas de 96 pocillos. Las incubaciones continúan 72-96 horas a 37 °C. Después de lavar con solución salina tamponada con fosfato, se determina la actividad de la enzima β -galactosidasa añadiendo 200 μ l del sustrato cromogénico (que consiste en o-nitrofenil- β -D-galactopiranosido 3,5 mM y nonidet P-40 al 0,5 % en solución salina tamponada con fosfato), incubando durante la noche a 30 °C y midiendo la densidad óptica a 420 nm. La absorbancia es una medida de actividad enzimática, que depende del número de células y refleja la proliferación celular mediada por receptor. La eficacia o actividad intrínseca se calcula como la relación del efecto máximo del fármaco al efecto máximo de un agonista total estándar para cada subtipo de receptor. La brimonidina, llamada también UK14304, cuya estructura química se muestra a continuación, se utiliza como el agonista estándar para los receptores alfa_{2A}, alfa_{2B} y alfa_{2C}. La EC₅₀ es la concentración a la que el efecto del fármaco es la mitad de su efecto máximo.



Brimonidina

Los resultados del ensayo RSAT con varios ejemplos de compuestos de la invención se describen en la Tabla 1 junto con las fórmulas químicas de estos ejemplos de compuestos. Los valores EC₅₀ son nanomolares. ND significa "no determinable" a concentraciones inferiores a 10 micromolar. IA significa "actividad intrínseca."

Tabla 1

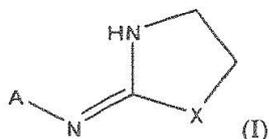
Estructura	Alfa 2B	Alfa 2C	Alfa 2A
 747	545 (67)	ND (22)	ND (3)
 772	271 (86)	ND (27)	ND (16)

Los métodos de formulación de estos compuestos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 7.141.597 (especialmente de la columna 10, línea 27 a la columna 14, línea 47) contiene información que se puede usar como guía general. Una información similar relevante está disponible también de otras numerosas fuentes. La actividad biológica de los compuestos descritos aquí (por ejemplo Tabla 1) se puede usar como guía general adicional para la dosificación, dependiendo del uso particular de un compuesto.

La descripción anterior detalla métodos y composiciones específicos que se pueden emplear para practicar la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, es claro para los expertos en la técnica que otros compuestos con las propiedades farmacológicas deseadas se pueden preparar de manera análoga, y que los compuestos descritos se pueden obtener también de diferentes compuestos de partida por diferentes reacciones químicas. Similarmente, se pueden preparar diferentes composiciones farmacéuticas y utilizar sustancialmente con los mismos resultados. Por lo tanto, aunque lo anterior puede aparecer en el texto, no se puede considerar como limitante del alcance global; al contrario el ámbito de la presente invención solo está regido por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un tautómero o un complejo no covalente del mismo;

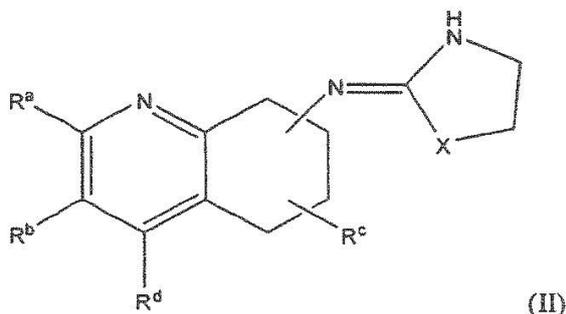
5 en el que X es O, S, o NH; y

A es un sistema de anillos bicíclicos condensados que comprende:

un resto de anillo alquilo C₃₋₅ condensado con un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O, o S;

10 en el que el resto de anillo alquilo forma el enlace representado como A-N en la estructura, teniendo dicho resto de anillo alquilo 0 o 1 sustituyentes alquilo C₁₋₄; y

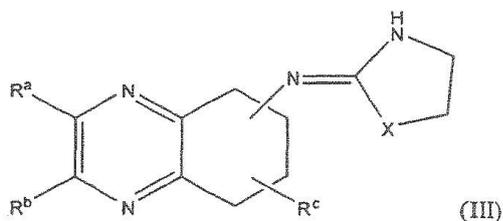
el anillo heteroaromático tiene de 0 a 3 sustituyentes que consisten independientemente en: de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 10 átomos de hidrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 1 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, y de 0 a 1 átomos de bromo, donde el compuesto se selecciona del siguiente grupo de compuestos (II) y (III):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable, o un tautómero o un complejo no covalente del mismo;

donde en la fórmula (II): R^a, R^b, y R^d son independientemente hidrógeno, o restos estables que consisten en: de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 10 átomos de hidrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 1 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, y de 0 a 1 átomos de bromo; y

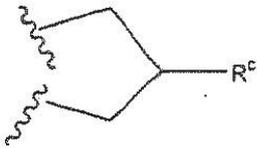
20 R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un tautómero o un complejo no covalente del mismo;

donde en la fórmula (III) R^a y R^b son independientemente hidrógeno, o restos estables que consisten en: de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 10 átomos de hidrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 1 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, y de 0 a 1 átomos de bromo; y

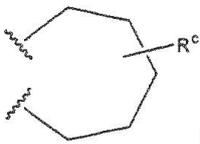
R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o donde el resto de anillo alquilo de la fórmula (I) se selecciona de:



(IV)

5

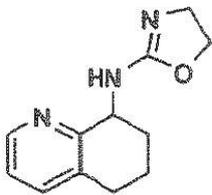
donde R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , y



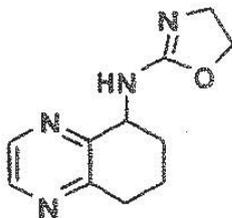
(V)

donde R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es NH.
- 10 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R^a y R^b son independientemente metilo, F, Cl, Br, OH, o CF_3 .
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^c es H o metilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura

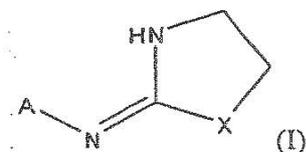


6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura



15

7. Un compuesto que tiene una estructura (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un tautómero o un complejo no covalente del mismo;

en el que X es O, S, o NH; y

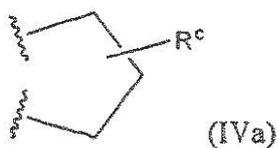
A es un sistema de anillos bicíclicos condensados que comprende:

- 5 un resto de anillo alquilo C₃₋₅ condensado con un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O, o S;

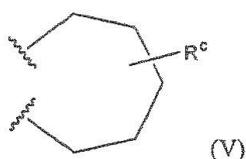
en el que el resto de anillo alquilo forma el enlace representado como A-N en la estructura, teniendo dicho resto de anillo alquilo 0 o 1 sustituyentes alquilo C₁₋₄; y

- 10 el anillo heteroaromático tiene de 0 a 3 sustituyentes que consisten independientemente en: de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 10 átomos de hidrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 1 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, y de 0 a 1 átomos de bromo, para uso en un método para reducir la presión intraocular en un mamífero.

- 15 8. Un compuesto para uso según la reivindicación 7, en el que el compuesto se selecciona del grupo de compuestos (II) y (III) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o en el que el resto de anillo alquilo en la fórmula (I) es:

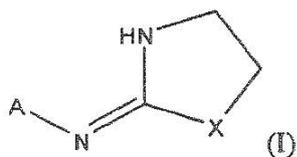


donde R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o



donde R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

- 20 9. Un compuesto que tiene una estructura (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable, o un tautómero o un complejo no covalente del mismo;

en el que X es O, S, o NH; y

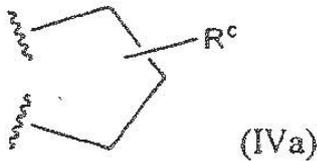
A es un sistema de anillos bicíclicos condensados que comprende:

un resto de anillo alquilo C_{3-5} condensado con un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de N, O, o S;

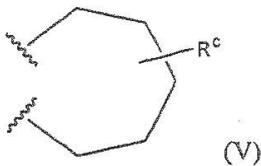
5 en el que el resto de anillo alquilo forma el enlace representado como A-N en la estructura, teniendo dicho resto de anillo alquilo 0 o 1 sustituyentes alquilo C_{1-4} ; y

el anillo heteroaromático tiene de 0 a 3 sustituyentes que consisten independientemente en: de 0 a 4 átomos de carbono, de 0 a 10 átomos de hidrógeno, de 0 a 2 átomos de oxígeno, de 0 a 1 átomos de azufre, de 0 a 1 átomos de nitrógeno, de 0 a 3 átomos de flúor, de 0 a 1 átomos de cloro, y de 0 a 1 átomos de bromo, para uso en un método para tratar el dolor en un mamífero.

10 10. Un compuesto para uso según la reivindicación 9, en el que el compuesto se selecciona del grupo de compuestos (II) y (III) como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o en el que el resto de anillo alquilo en la fórmula (I) es:



donde R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; o



15

donde R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .