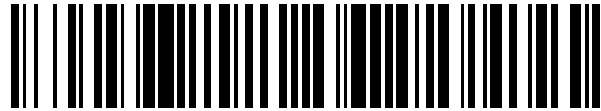


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 525**

51 Int. Cl.:

**C07D 407/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2009 E 09804086 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2013 EP 2331531**

54 Título: **Pirroles sustituidos terapéuticos**

30 Prioridad:

**20.08.2008 US 90336 P**

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

**04.12.2013**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive, T2-7H  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**OLD, DAVID W.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 432 525 T3**

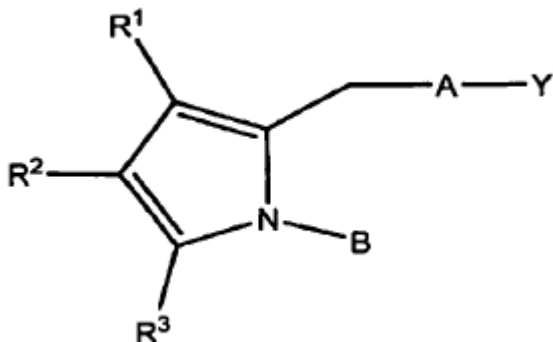
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

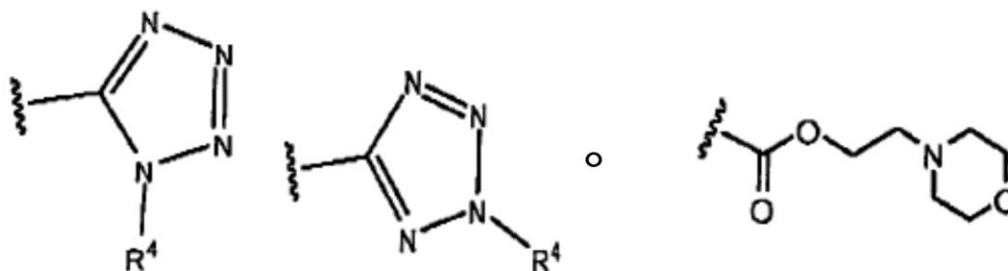
Pirroles sustituidos terapéuticos.

## Descripción de la invención

En la presente memoria se describe un compuesto representado por la fórmula:



5 en la que Y es  $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,



A es  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  o  $-\text{C}\equiv(\text{CH}_2)_3-$ , en los que:

10 a) 1 o 2  $-\text{CH}_2-$  pueden estar reemplazados por  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ; o

b)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$  o  $-(\text{CH}_2)_4-$  está reemplazado por  $-\text{Ar}-$  y 1  $-\text{CH}_2-$  puede estar reemplazado por  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ;

Ar es arilo de fórmula  $\text{C}_{3-10}\text{H}_{0-23}\text{N}_{0-4}\text{O}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-5}\text{Cl}_{0-3}\text{Br}_{0-3}\text{I}_{0-3}$ ;

Ar es arilo de fórmula  $\text{C}_{3-10}\text{H}_{0-23}\text{N}_{0-4}\text{O}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-5}\text{Cl}_{0-3}\text{Br}_{0-3}\text{I}_{0-3}$ ;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son independientemente  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  o un resto de fórmula  $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-14}\text{N}_{0-1}\text{O}_{0-2}\text{S}_{0-1}$ .

15 B es arilo de fórmula  $\text{C}_{5-20}\text{H}_{0-45}\text{N}_{0-4}\text{O}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-5}\text{Cl}_{0-3}\text{Br}_{0-3}\text{I}_{0-3}$ .

20 Dichos compuestos son útiles para la reducción de la presión intraocular, el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular, el crecimiento capilar o la mejora del aspecto del pelo en mamíferos, incluyendo los seres humanos. El crecimiento capilar incluye el aumento de la longitud o del radio de cada cabello, así como el aumento del número de cabellos presentes en una zona dada. La mejora del aspecto del pelo incluye la mejora del color, tal como el oscurecimiento, o la mejora del lustre, del brillo o de otras propiedades relacionadas con la reflexión, absorción, emisión o dispersión de la luz.

25 A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto debería interpretarse en sentido general para que incluya el compuesto y las sales farmacéuticamente aceptables, los tautómeros, las formas sólidas alternativas, los complejos no covalentes y las combinaciones de los mismos, de una entidad química de una estructura representada o un nombre químico.

30 Cualquier descripción de un compuesto preparado en la presente memoria no pretende englobar los compuestos que tengan características estructurales que violen los principios básicos de la química tales como que contengan un átomo que tenga demasiados o demasiado pocos electrones en su capa de valencia (véase Francis A. Carey, "Organic Chemistry", McGraw-Hill Book Company: Nueva York, 1987, pág. 11-13). Tampoco se pretende abarcar los compuestos que sean demasiado reactivos o de alguna otra forma demasiado inestables para ser útiles según lo descrito en la presente memoria. Por ejemplo, no se pretende englobar los compuestos que no puedan bien 1) introducirse en un frasco con un excipiente para su posterior uso en el tratamiento de un mamífero según lo descrito en la presente memoria o 2) introducirse en un frasco en forma de una sal o un profármaco del compuesto con un excipiente para su posterior uso en el tratamiento de un mamífero según lo descrito en la presente memoria.

A menos que se indique lo contrario, si un término se usa para describir más de una característica estructural de los compuestos divulgados en la presente memoria, debería suponerse que el término tiene el mismo significado para la totalidad de dichas características. De igual manera, un subgrupo de dicho término se aplica a todas las características estructurales descritas por el mismo.

5 A no ser que la estereoquímica se represente de forma explícita y sin ambigüedad, una estructura pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

"Tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren al uso de un compuesto, una composición, un agente terapéuticamente activo o un fármaco en el diagnóstico, la curación, la mitigación, el tratamiento o la prevención de la enfermedad u otra afección no deseada.

10 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto precursor que sea adecuada para su administración a un animal o ser humano, o cualquier sal que se pueda formar *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierta en un ácido o una sal. Una sal comprende una o más formas iónicas del compuesto, tales como un ácido conjugado o una base conjugada, asociadas con uno o más contraiones correspondientes. Las sales se pueden formar a partir de o comprender uno o más grupos ácidos desprotonados (por ejemplo, ácidos carboxílicos), uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo, aminas) o ambos grupos (por ejemplo, sales internas).

15 Los tautómeros son isómeros que están en rápido equilibrio entre sí. Por ejemplo, los tautómeros pueden estar relacionados por la transferencia de un protón, un átomo de hidrógeno o un ión hidruro.

20 Las formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes a las que puedan resultar de la práctica de los procedimientos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes tipos de formas sólidas amorfas, vidrios y similares.

25 Los complejos no covalentes son complejos que se pueden formar entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales. En dichos complejos, el compuesto y las especies químicas adicionales tienen interacciones de atracción que no son enlaces covalentes. Los ejemplos incluyen solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga y similares.

Hidrocarbilo es un resto constituido solamente por átomos de hidrógeno y átomos de carbono. Los ejemplos incluyen:

1. alquilo, que es hidrocarbilo que no contiene enlaces dobles ni triples, tal como:

a. alquilo lineal, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc.;

30 b. alquilo ramificado, por ejemplo, *iso*-propilo, *t*-butilo y otros isómeros ramificados de butilo, isómeros ramificados de pentilo, etc.;

c. cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.; y

d. combinaciones de alquilo lineal, alquilo ramificado y/o cicloalquilo;

35 • alquilo C<sub>1-3</sub> es alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, etc.;

• alquilo C<sub>1-6</sub> es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, isómeros de propilo, isómeros de butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;

• alquilo C<sub>1-10</sub> es alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

40 2. alqueno, que es hidrocarbilo que tiene 1 o más enlaces dobles, incluyendo alqueno lineal, alqueno ramificado o cicloalqueno;

3. alquino, que es hidrocarbilo que tiene 1 o más enlaces triples, incluyendo alquino lineal, alquino ramificado o cicloalquino;

4. fenilo no sustituido, naftilo, etc.; y

45 5. combinaciones de alquilo, alqueno, alquino; y fenilo no sustituido, naftilo, etc.

Hidroalquilo es alquil-OH. Por ejemplo, hidroximetilo es -CH<sub>2</sub>OH.

Hidroalquilo C<sub>1-6</sub> es hidroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como hidroximetilo, isómeros de hidroxietilo, isómeros de hidroxipropilo, isómeros de hidroxibutilo, isómeros de hidroxipentilo, isómeros de hidroxihexilo, etc.

50 Hidroalquilo C<sub>1-10</sub> es hidroalquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

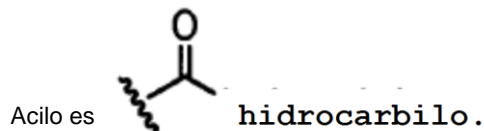
Un éter es un resto que comprende un oxígeno unido a dos átomos de carbono diferentes. Por ejemplo, un éter de hidroximetilo es -CH<sub>2</sub>-O-hidrocarbilo. Otro ejemplo es -O-alquilo.

O-alquilo C<sub>1-3</sub> es -O-alquilo que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, tal como -O-metilo, -O-etilo, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

O-alquilo C<sub>1-10</sub> es -O-alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

S-alquilo C<sub>1-3</sub> es -S-alquilo que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono, tal como -S-metilo, -S-etilo, -S-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

S-alquilo C<sub>1-10</sub> es -S-alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.



5 Acilo C<sub>1-10</sub> es acilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo, benzoilo, etc.

Un grupo funcional de tetrazolilo tiene una de las siguientes estructuras anulares tautoméricas:



10 El hidrógeno de cualquier forma tautomérica también puede estar reemplazado por un sustituyente. Dichos restos también se consideran grupos funcionales de tetrazolilo.

Arilo es un anillo aromático o un sistema de anillo aromático sustituido o no sustituido. Todos los átomos del anillo o del sistema de anillo podrían ser de carbono. Como alternativa, heteroarilo, un subgénero de arilo, tiene uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo o sistema de anillo.

Arilo monocíclico es arilo que solamente tiene un anillo.

15 Arilo no sustituido se refiere a arilo sin sustituyentes. Arilo sustituido se refiere a arilo con uno o más sustituyentes. Si un grupo está indicado como "arilo", el enlace o los enlaces a dicho grupo están directamente unidos a un átomo de carbono de un anillo aromático, y no a un sustituyente.

Cualquier grupo puede ser un sustituyente sometido a cualquier restricción impuesta al resto del que el grupo arilo forma parte. Los ejemplos de sustituyentes incluyen:

- 20
- hidrocarbilo, según lo descrito anteriormente;
  - alquilo-CN tal como -CH<sub>2</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CN y similares;
  - hidroxilo, -OH;
  - hidroxialquilo, es decir, alquil-OH tal como hidroximetilo, hidroxietilo y similares;
  - polihidroxialquilo, es decir, alquilo que tiene más de 1 sustituyente -OH;

25

  - sustituyentes éter, incluyendo -O-alquilo, alquil-O-alquilo y similares;
  - sustituyentes tioéter, incluyendo -S-alquilo, alquil-S-alquilo y similares;
  - sustituyentes amina, incluyendo -NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo, -N-alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> (es decir, alquilo<sup>1</sup> y alquilo<sup>2</sup> son iguales o diferentes, y ambos están unidos a N), alquil-NH<sub>2</sub>, alquil-NH-alquilo, alquil-N-alquil<sup>1</sup>alquilo<sup>2</sup> y similares;
  - aminoalquilo, es decir, alquilamina tal como aminometil(-CH<sub>2</sub>-amina), aminoetilo y similares;

30

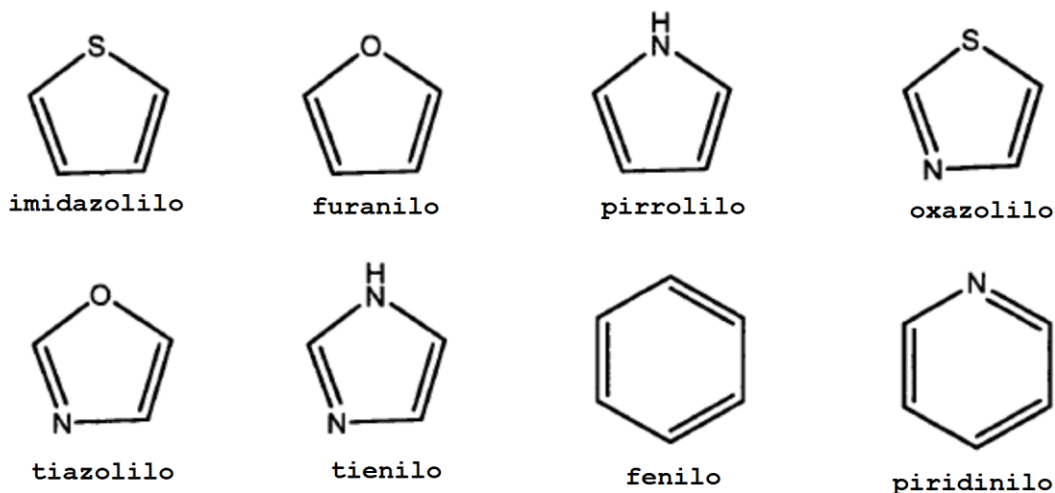
  - sustituyentes éster, incluyendo -CO<sub>2</sub>-alquilo, -CO<sub>2</sub>-fenilo, etc.;
  - otros sustituyentes carbonilo, incluyendo aldehídos; cetonas, tales como acilo, incluyendo sustituyentes acetilo, propionilo y benzoilo;
  - fluorocarbilos o hidrofluorocarbilos tales como -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, etc.; y
  - otros sustituyentes que contienen nitrógeno tales como -CN y -NO<sub>2</sub>;

35

  - otros sustituyentes que contienen azufre tales como sulfuro, sulfonilo o sulfóxido;
  - arilo;
  - también son posibles las combinaciones de los anteriores sometidas a las restricciones definidas;

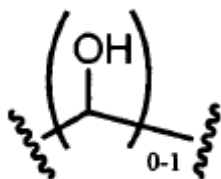
- Como alternativa, un sustituyente puede ser -F, -Cl, -Br o -I.

Los términos imidazolilo, pirrolilo, furanilo, oxazolilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo y fenilo se refieren tanto a las versiones sustituidas como a las no sustituidas de los siguientes anillos arilo monocíclicos.



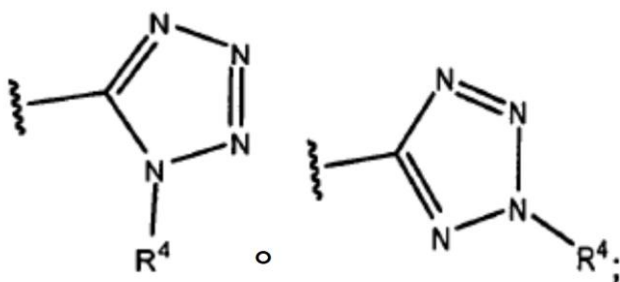
5 Y es  $C_{0-14}H_{1-30}O_{1-4}S_{0-2}N_{0-4}P_{0-1}$  y es: un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo; hidroximetilo o un éter del mismo; o un grupo funcional tetrazolilo.

10 En cualquier fórmula dada, un subíndice que contiene un intervalo de valores tal como 0-14, 1-30, etc. indica el número de ese átomo o grupo en particular con el que está asociado. Por ejemplo,  $C_{0-14}H_{1-30}O_{1-4}S_{0-2}N_{0-4}P_{0-1}$  indica de 0 a 14 átomos de carbono, de 1 a 30 átomos de hidrógeno, de 1 a 4 átomos de oxígeno, de 0 a 2 átomos de azufre, de 0 a 4 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomos de fósforo. Del mismo modo, alquilo  $C_{1-10}$  indica alquilo caracterizado porque



tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y indica que hay 0 o 1 grupo hidroximetileno (es decir, el grupo entre paréntesis).

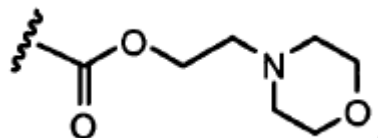
En una realización, Y es  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $-CONH(CH_2CH_2OH)$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-CONHSO_2R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,



15 en los que  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , fenilo no sustituido o bifenilo no sustituido.

En otra realización, Y es  $-CO_2R^4$ .

En otra realización, Y es  $-CO_2H$ ,  $-CO_2CH_3$ ,  $-CO_2CH_2CH_3$  o  $-CO_2-C_3H_7$ .



20 En otra realización, Y es  $-CO_2(CH_2)_2OH$  o

En otra realización, Y es  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ .

En otra realización Y es  $-\text{CO}_2\text{R}^5$ , en el que  $\text{R}^5$  es -H o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

En otra realización Y es  $-\text{CO}_2\text{R}^5$ , en el que  $\text{R}^5$  es -H o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

A es  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ , en los que:

5

a) 1 o 2  $-\text{CH}_2-$  pueden estar reemplazados por -O- o -S-; o

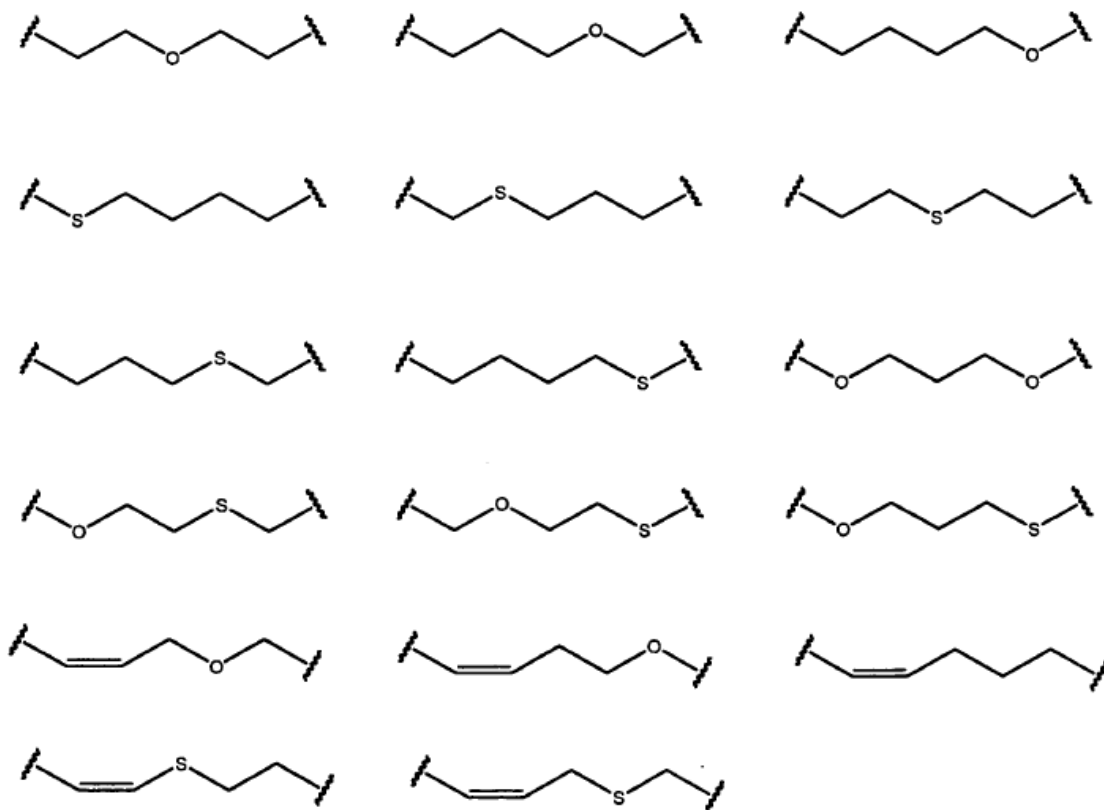
b)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$  o  $-(\text{CH}_2)_4-$  está reemplazado por -Ar- y 1  $-\text{CH}_2-$  puede estar reemplazado por -O- o -S-.

Ar es arilo de fórmula  $\text{C}_{3-10}\text{H}_{0-23}\text{N}_{0-4}\text{O}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-5}\text{Cl}_{0-3}\text{Br}_{0-3}\text{I}_{0-3}$ .

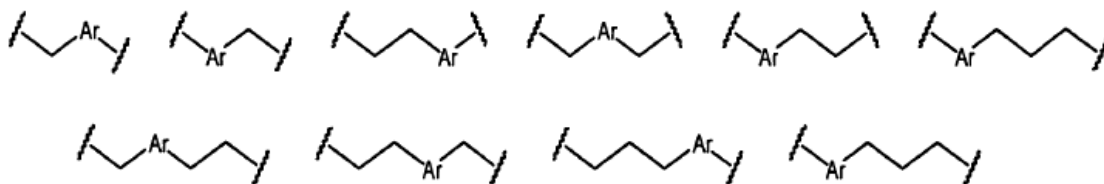
Por lo tanto, A puede ser  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ .

10

En caso de que 1 o 2 restos  $-\text{CH}_2-$  se puedan reemplazar por -O- o -S-, uno o dos átomos de azufre o de oxígeno toman el lugar de un metileno en la cadena alquilo, alqueniilo o alquinilo. Las estructuras representadas a continuación son algunos ejemplos típicos de esto.

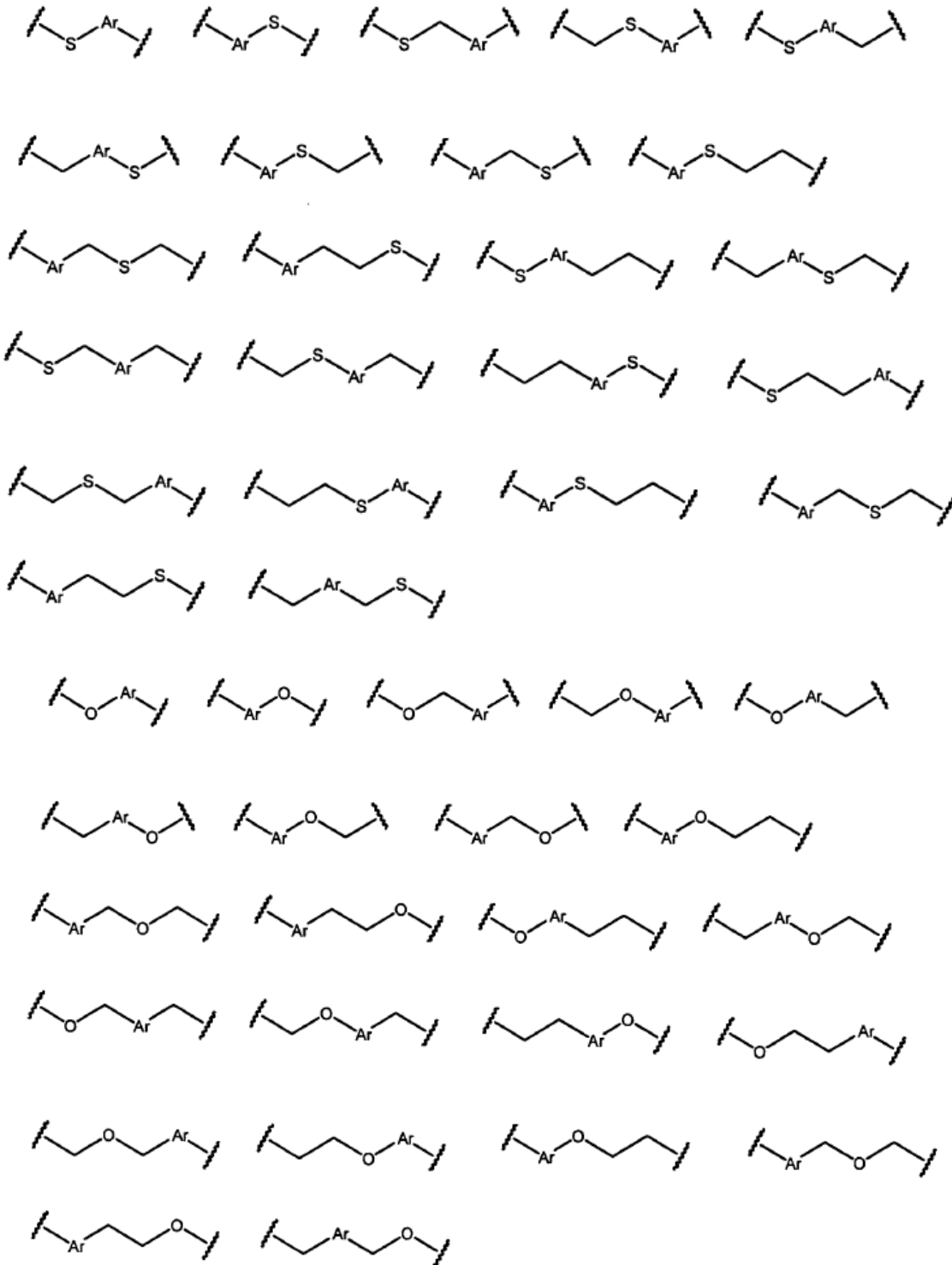


En caso de que  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$  o  $-(\text{CH}_2)_4-$  se reemplace por -Ar-, A puede ser una estructura tal como una de las que se muestran a continuación.



15

La afirmación de que 1  $-\text{CH}_2-$  puede estar reemplazado por -O- o -S- significa que A puede ser una estructura tal como una de las que se muestran a continuación.



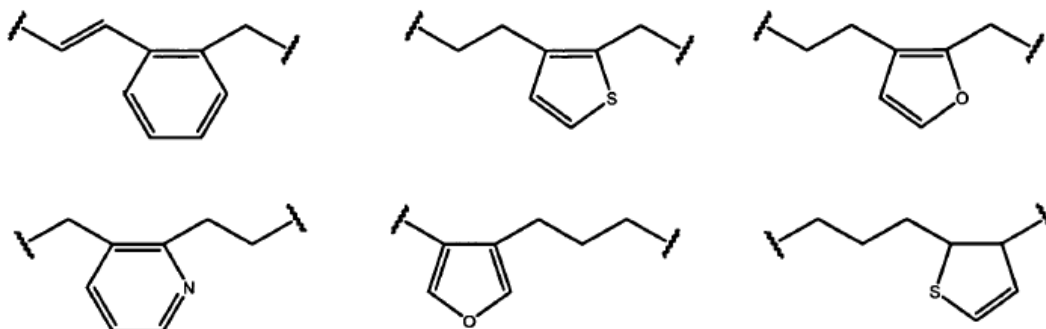
En una realización, A es  $-(CH_2)_5-$ ,  $-CH=CH(CH_2)_3-$  o  $-C\equiv C(CH_2)_3-$ , en los que:

- a) 1 o 2  $-CH_2-$  pueden estar reemplazados por  $-O-$  o  $-S-$ ; o
- b) 1) a)  $-CH_2CH_2-$  está reemplazado por  $-Ar-$  unido en 1,2;
  - b)  $-(CH_2)_3-$  está reemplazado por  $-Ar-$  unido en 1,3 o
  - c)  $-(CH_2)_4-$  está reemplazado por  $-Ar-$  unido en 1,4; y
- 2) 1- $CH_2-$  puede estar reemplazado por  $-O-$  o  $-S-$ .

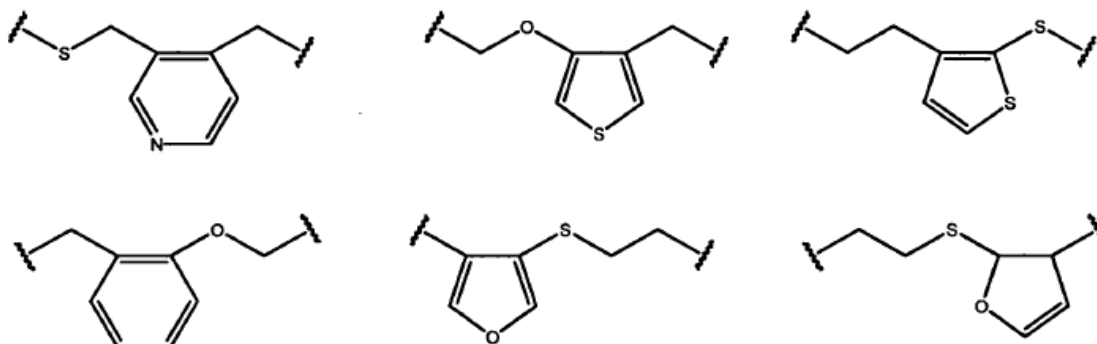
Ejemplos de A en los que  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  está reemplazado por  $-\text{Ar}-$  unido en 1,2 y el resto  $1-\text{CH}_2-$  puede estar reemplazado por  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ .

$-\text{Ar}-$  unido en 1,2 indica que lo que queda del resto A se une a  $-\text{Ar}-$  en dos carbonos que son adyacentes en el anillo. En el caso de fenilo, es lo mismo que la sustitución *orto*. Para otros arilos, 1,2- es la sustitución análoga.

5 Así pues, si  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  se reemplaza por  $-\text{Ar}-$  unido en 1,2, se obtienen estructuras tales como las que se muestran a continuación.



Si 1 de los restos  $-\text{CH}_2-$  se reemplaza por S u O, se pueden obtener estructuras tales como las que se muestran a continuación.



10

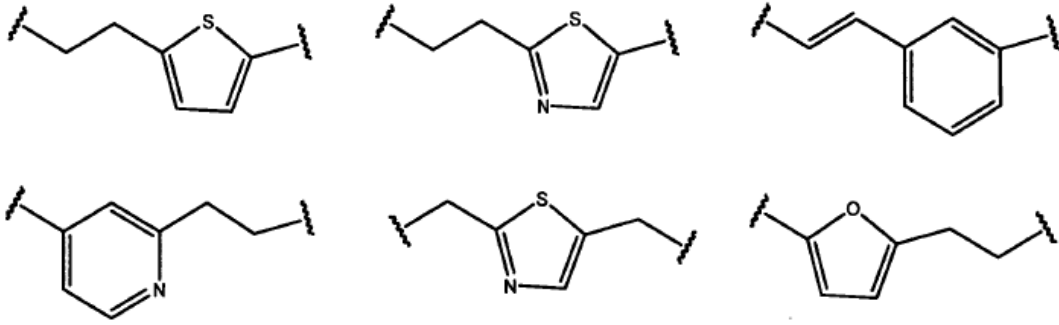
Muchos otros ejemplos son posibles mediante la variación del tipo de anillo aromático, la posición de un  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$  (si está presente) y la posición del anillo en la estructura de la cadena. Otra variación es posible si los sustituyentes están presentes en el anillo aromático.

15 Ejemplos de A en los que  $-(\text{CH}_2)_3-$  está reemplazado por  $-\text{Ar}-$  unido en 1,3 y el resto  $1-\text{CH}_2-$  puede estar reemplazado por  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ .

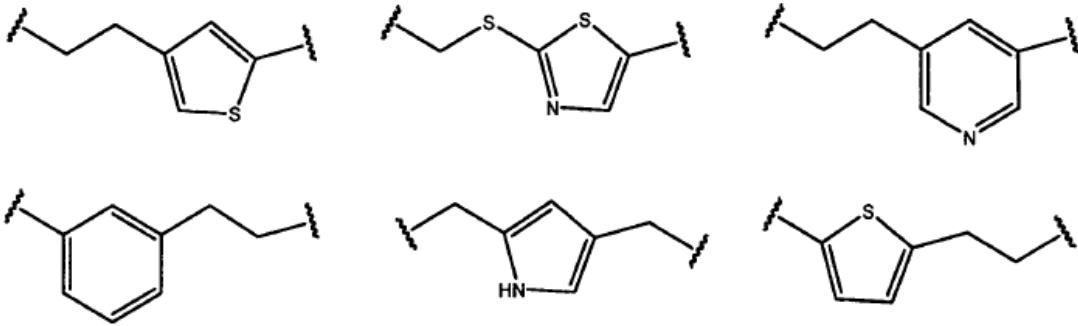
20  $-\text{Ar}-$  unido en 1,3 indica que lo que queda del resto A se une a átomos de carbono del anillo aromático que están separados por un solo átomo del anillo aromático (por ejemplo,  $=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{N}-$ , etc.). En caso de fenilo, es lo mismo que la sustitución *meta*. Para otros arilos, 1,3- es la sustitución análoga.

Por lo tanto, si  $-(\text{CH}_2)_3-$  se reemplaza por  $-\text{Ar}-$  unido en 1,3, se obtienen estructuras tales como las que se muestran a continuación.





Si 1 de los restos  $-CH_2-$  se reemplaza por S u O, se pueden obtener estructuras tales como las que se muestran a continuación.

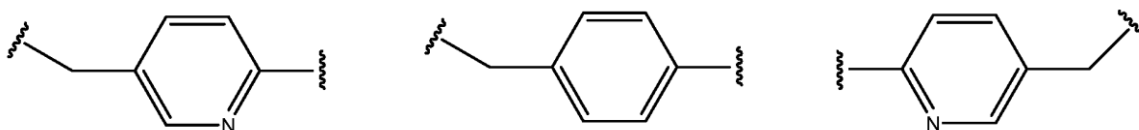


Muchos otros ejemplos son posibles mediante la variación del tipo de anillo aromático, la posición de un -O- o -S- (si está presente) y la posición del anillo en la estructura de la cadena. Es posible otra variación si los sustituyentes están presentes en el anillo aromático.

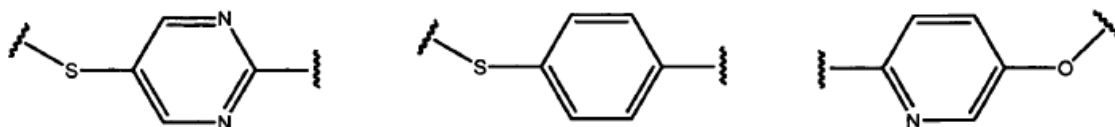
5 Ejemplos de A en los que  $-(CH_2)_4-$  está reemplazado por  $-Ar-$  unido en 1,3 y el resto  $1-CH_2-$  puede estar reemplazado por -O- o -S-

10 -Ar- unido en 1,4 indica que lo que queda del resto A se une a átomos de carbono de un anillo aromático de seis miembros (por ejemplo, fenilo o piridinilo) que están separados por dos átomos del anillo aromático (por ejemplo,  $-CH=CH-$ ,  $-O-CH=$ ,  $=CH-S-$ ,  $-C=N-$ , etc.). En el caso de fenilo, es lo mismo que la sustitución *para*. Para otros arilos, 1,4- es la sustitución análoga.

Por lo tanto, si  $-(CH_2)_3-$  se reemplaza por  $-Ar-$  unido en 1,3, se obtienen estructuras tales como las que se muestran a continuación.

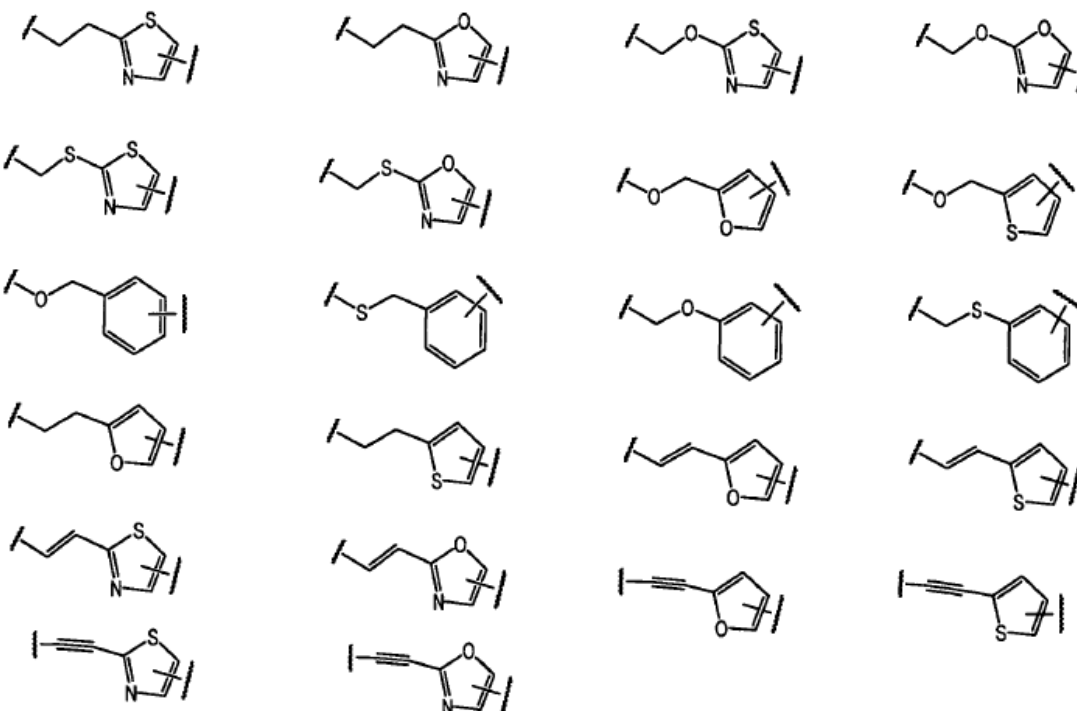


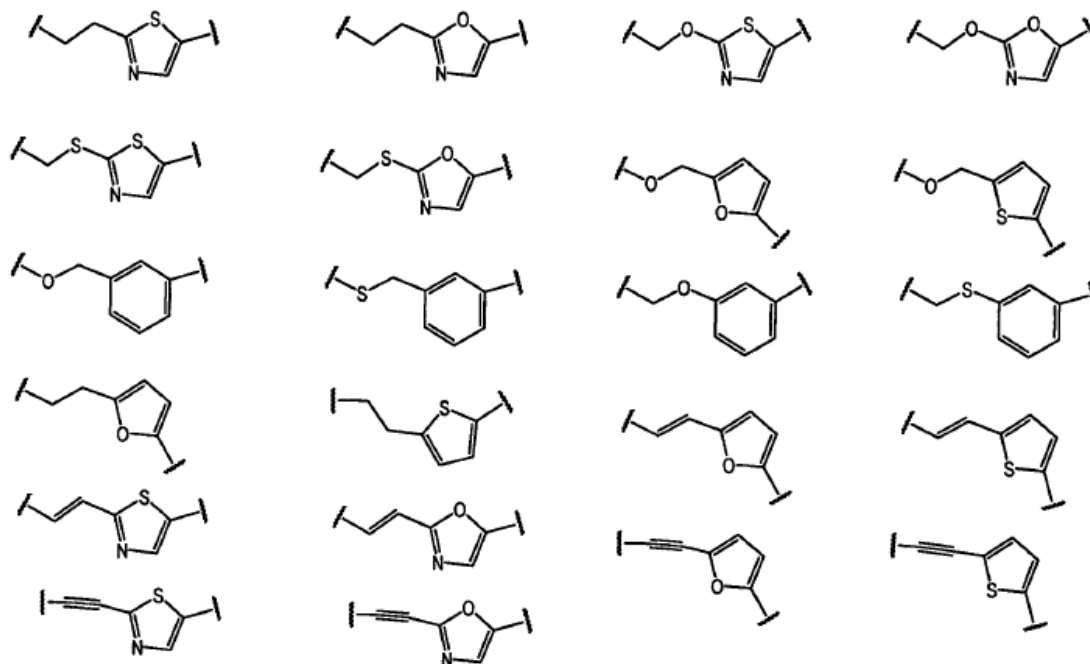
15 Si 1 de los restos  $-CH_2-$  se reemplaza por S u O, se pueden obtener estructuras tales como las que se muestran a continuación.



Muchos otros ejemplos son posibles mediante la variación del tipo de anillo aromático, la posición de un -O- o -S- (si está presente) y la posición del anillo en la estructura de la cadena. Otra variación es posible si los sustituyentes están presentes en el anillo aromático.

20 En otras realizaciones, A tiene una de las siguientes estructuras, en las que Y se une al anillo.





En una realización, A es  $-(CH_2)_3Ar-$ , en el que Ar es tienilo.

En una realización, A es  $-(CH_2)_3Ar-$ , en el que Ar es tienilo unido en 1,3.

En otra realización, A es  $-(CH_2)_2ArCH_2-$ , en el que Ar es tienilo.

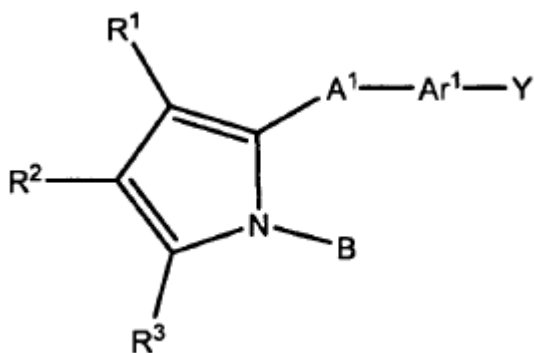
5 En otra realización, A es  $-(CH_2)_2ArCH_2-$ , en el que Ar es tienilo unido en 1,3.

En otra realización, A es  $-CH_2Ar(CH_2)_2-$ , en el que Ar es tienilo.

En otra realización, A es  $-CH_2Ar(CH_2)_2-$ , en el que Ar es tienilo unido en 1,3.

En otra realización, A es  $-(CH_2)_2Ar-$ , en el que Ar es tienilo con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre F, Cl, Br, OH y  $OCH_3$  y 1  $-CH_2-$  puede estar reemplazado por  $-O-$  o  $-S-$ .

10 Otra realización es un compuesto representado por una fórmula:

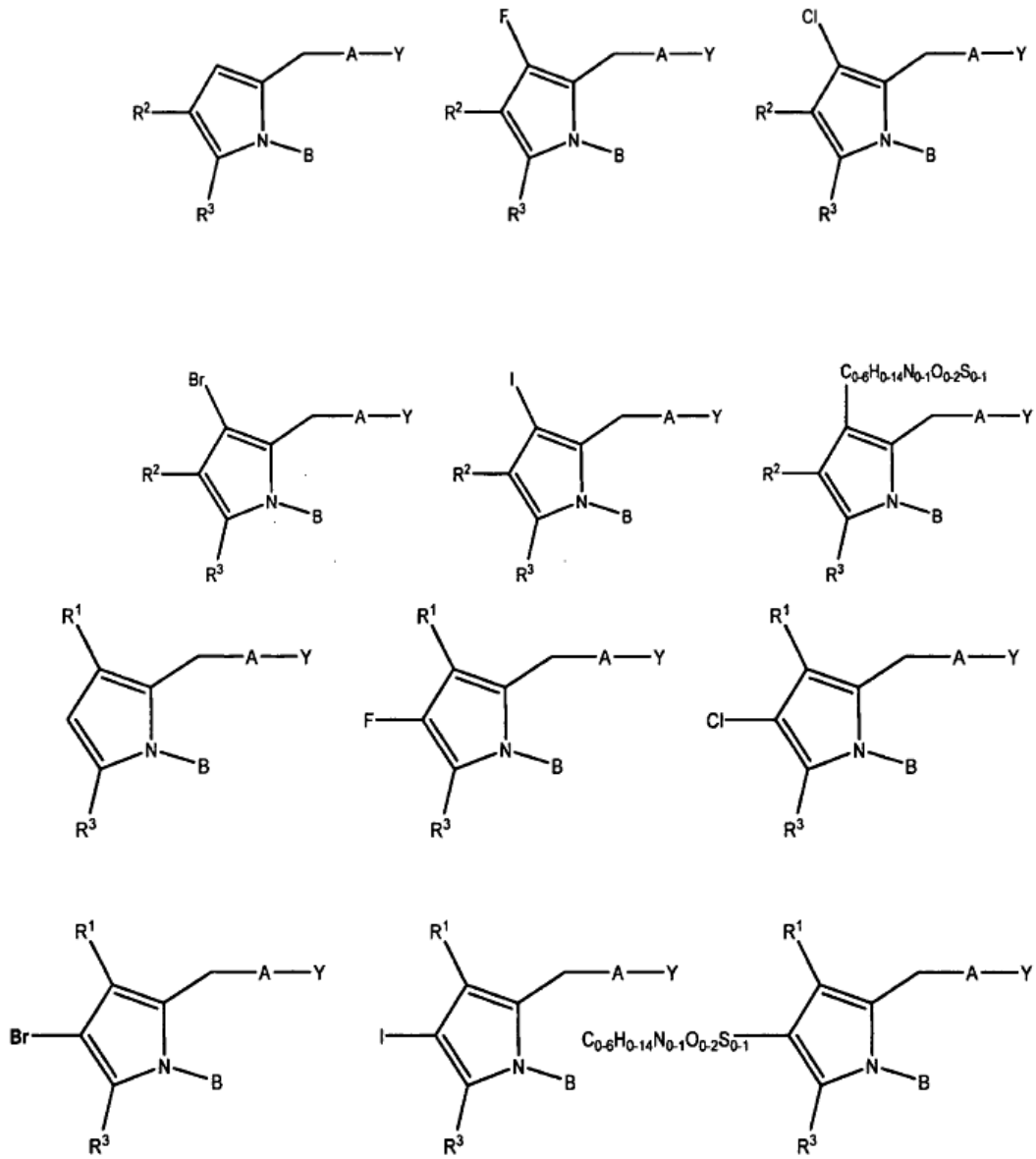


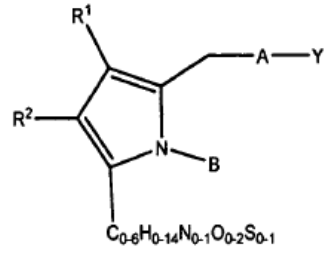
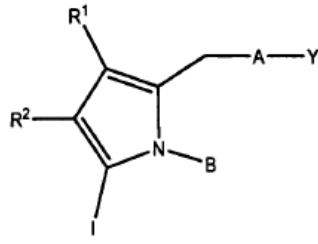
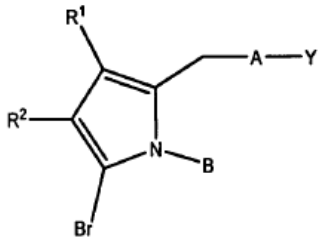
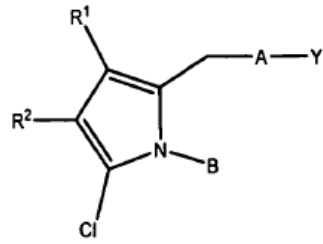
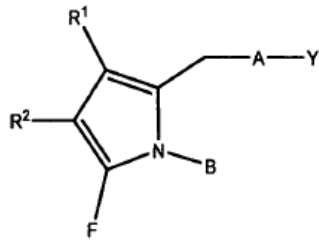
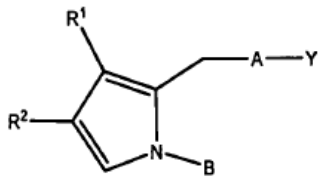
en la que  $A^1$  es  $-(CH_2)_3-$ ,  $-O(CH_2)_2-$ ,  $-S(CH_2)_2-$ ,  $-CH_2OCH_2-$ ,  $-CH_2SCH_2-$ ,  $-(CH_2)_2O-$  o  $-(CH_2)_2S-$ ;

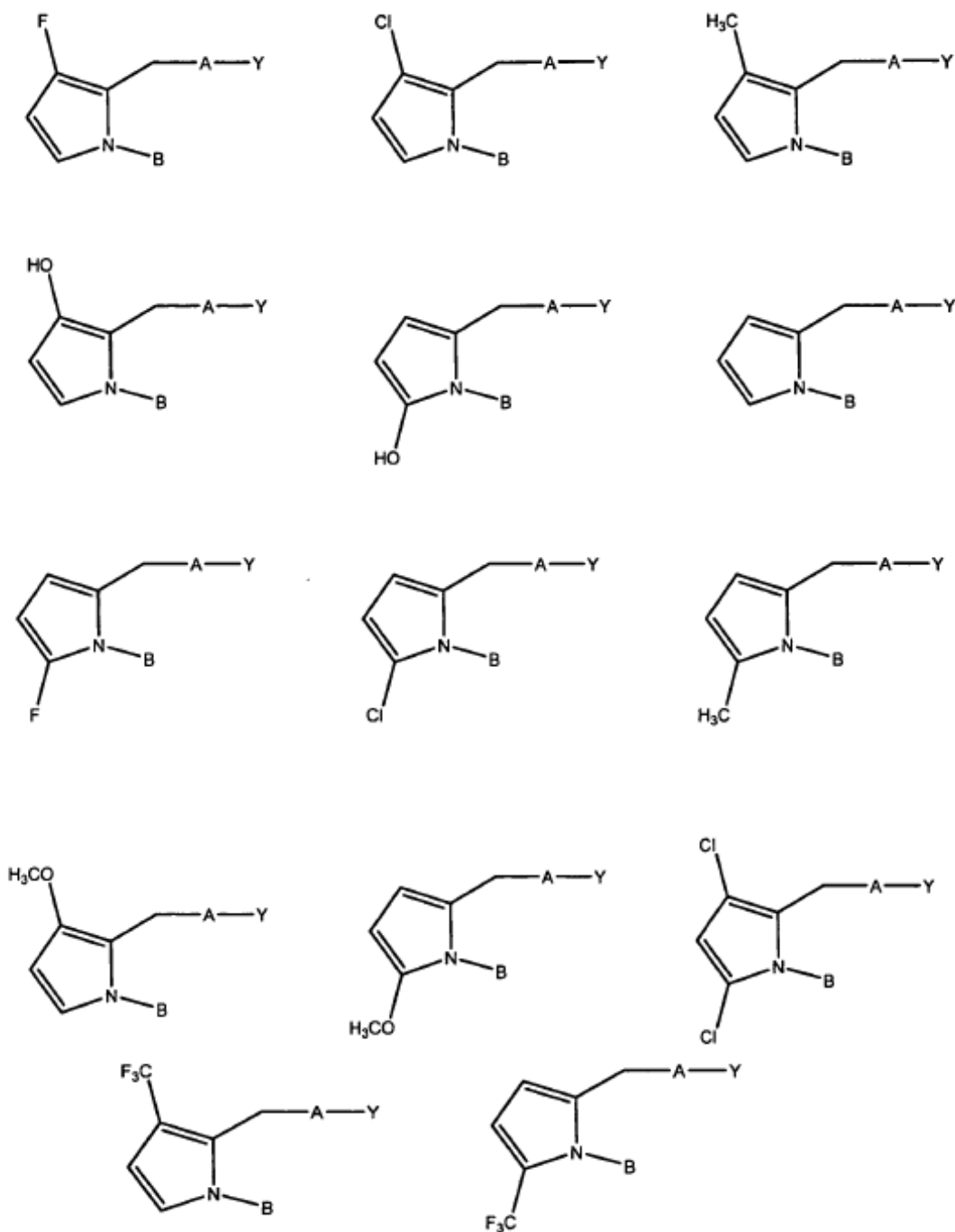
$Ar^1$  es tienilo furilo o pirrrollo, unidos en 1,3, con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados de entre  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$  o  $-OCH_3$ .

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente  $-H$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  o un resto de fórmula  $C_{0-6}H_{0-14}N_{0-1}O_{0-2}S_{0-1}$ .

15 Por lo tanto, son posibles compuestos tales como los ejemplos que se muestran a continuación.







En una realización,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son acíclicos, lo que significa que no contienen anillos.

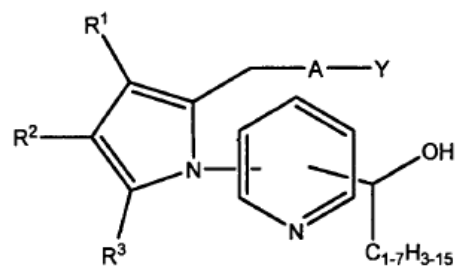
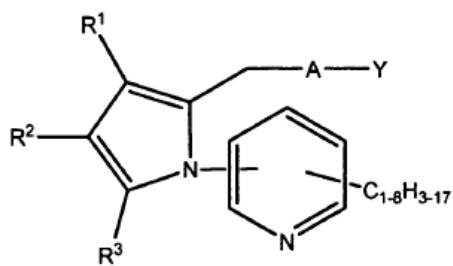
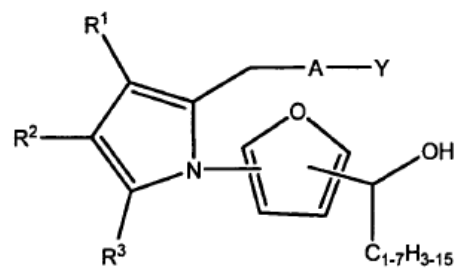
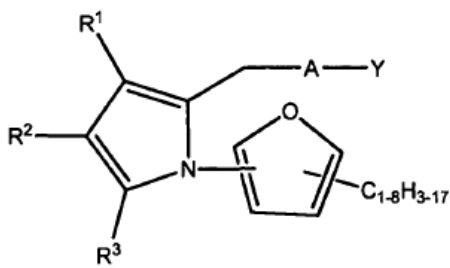
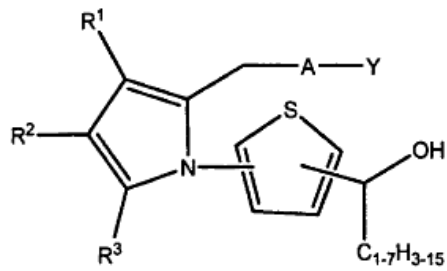
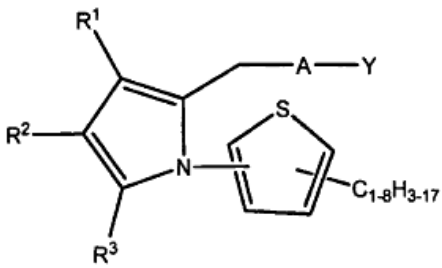
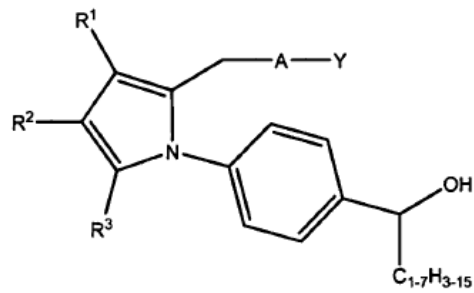
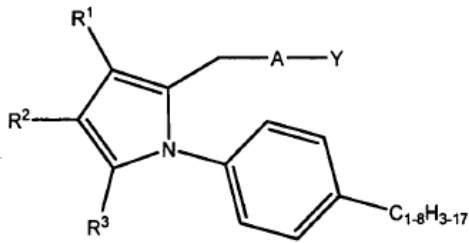
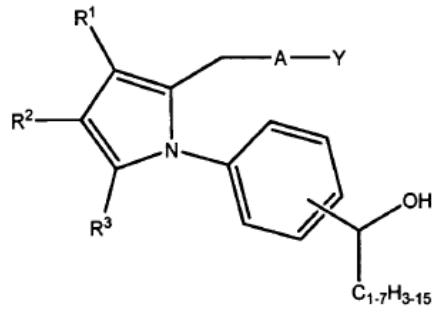
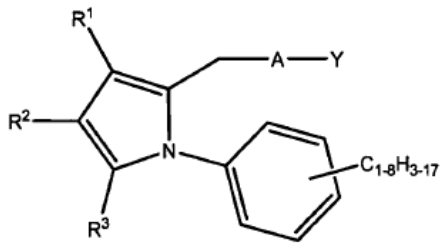
En otra realización,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de entre -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -R, -C(O)R, SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -OR y -NR<sub>2</sub>, en los que R es independientemente -H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

5

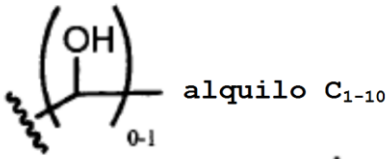
B es arilo de fórmula C<sub>5-20</sub>H<sub>0-45</sub>N<sub>0-4</sub>O<sub>0-4</sub>S<sub>0-4</sub>F<sub>0-5</sub>Cl<sub>0-3</sub>Br<sub>0-3</sub>I<sub>0-3</sub>.

En otra realización, B es fenilo, piridinilo, tienilo, o furilo, y B tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -R<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup> y -N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, en los que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes -OH, o R<sup>1</sup> es fenilo no sustituido, piridinilo, tienilo o furilo.

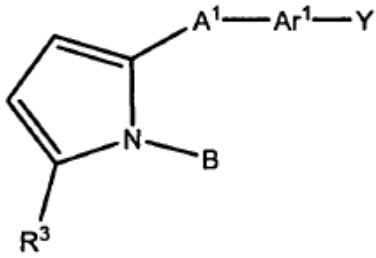
Así pues, se contemplan compuestos tales como los que se muestran a continuación.



5 En otra realización, B es fenilo con 1 sustituyente representado por:

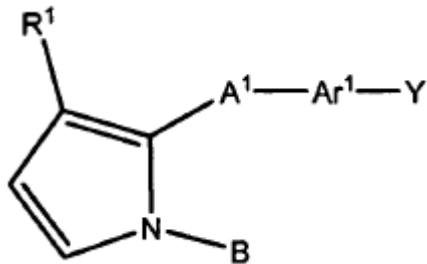


Otra realización es un compuesto representado por la fórmula:



en la que R<sup>3</sup> es -H, -F, -Cl o -Br.

5 Otra realización es un compuesto representado por la fórmula:

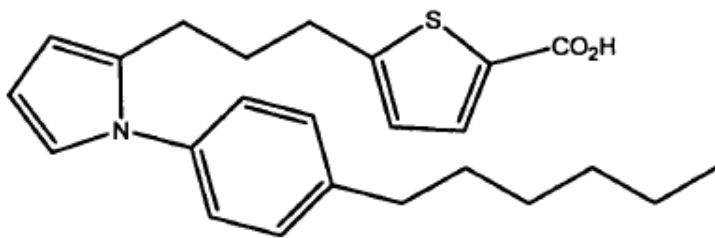


en la que R<sup>1</sup> es -H, -F, -Cl o -Br.

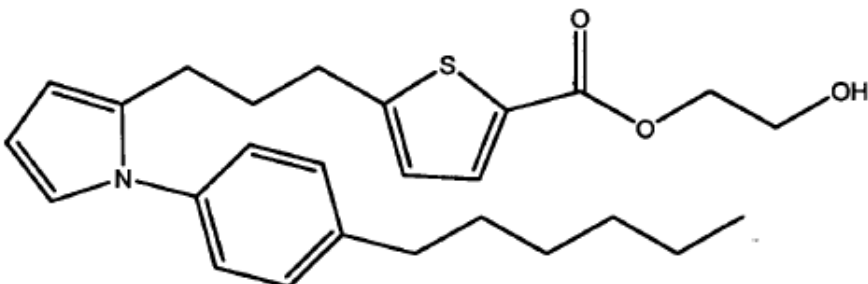
En otra realización, B es fenilo con 1 sustituyente que tiene una fórmula C<sub>2-10</sub>H<sub>5-21</sub>O<sub>0-2</sub> que es alquilo, alquilo con 1 o dos sustituyentes hidroxilo, un éter o un hidroxiéter.

10 Un hidroxiéter es un éter con un sustituyente hidroxilo.

Otra realización es un compuesto representado por una fórmula:

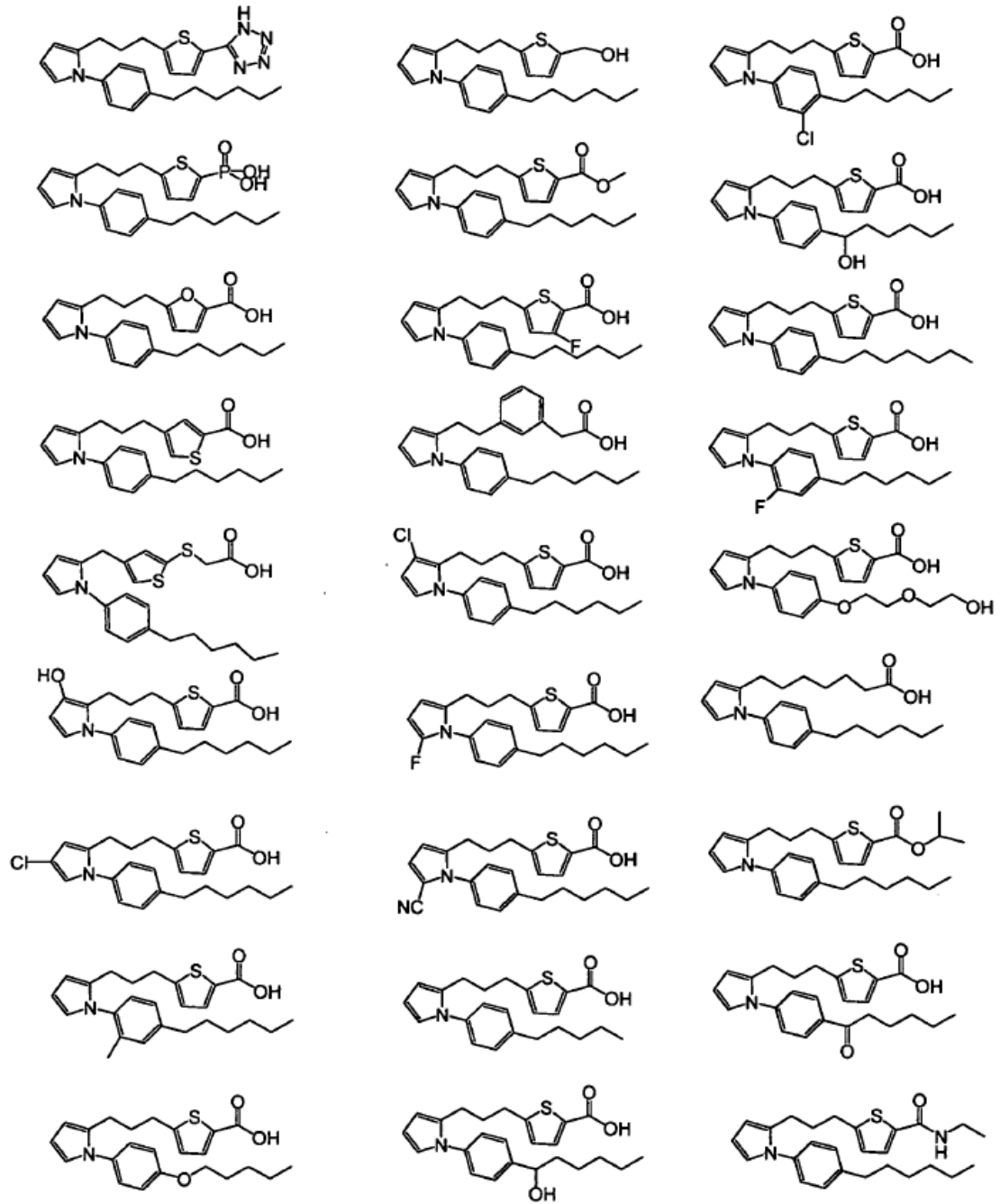


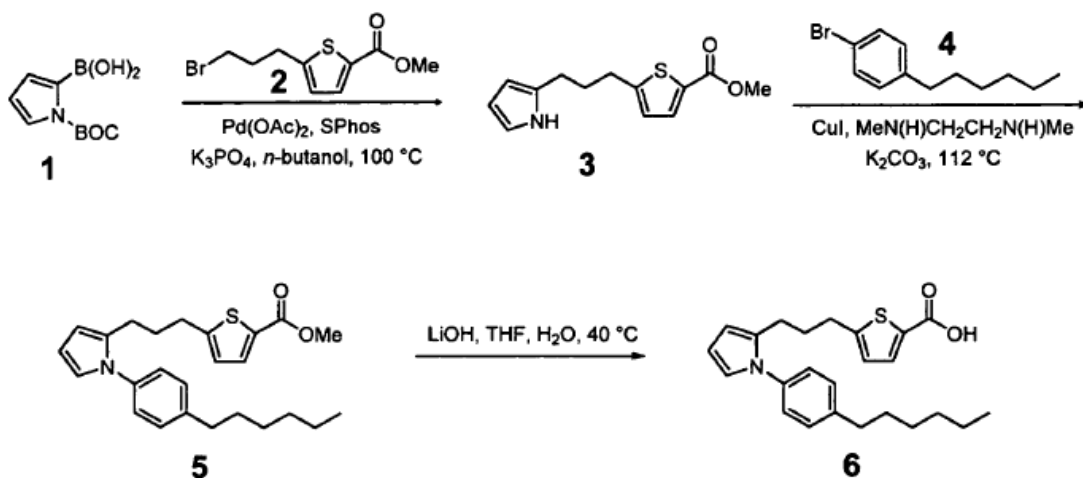
Otra realización es un compuesto representado por una fórmula:





Otros ejemplos de compuestos útiles incluyen:



**Procedimientos sintéticos****Esquema 1****Ejemplo 1**

5 Ácido 5-(3-(1-(4-hexilfenil)-1H-pirrol-2-il)propil)tiofen-2-carboxílico (**6**)

Etapa 1. Acoplamiento de **1** con **2**, para dar **3**

10 Se combinaron acetato de paladio (2,2 mg, 0,01 mmol), 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (SPhos, Aldrich Chemical, 12,1 mg, 0,03 mmol), fosfato de potasio (212 mg, 1,0 mmol) y ácido 1-BOC-pirrol-2-borónico (**1**, Combi-Blocks Inc., 158 mg, 0,75 mmol) en un vial de 1 dram (3,77 cm<sup>3</sup>). Se añadió 5-(3-bromopropil)tiofen-2-carboxilato de metilo (**2**, para un ejemplo de preparación, véase el documento WO94/13295, que se incorpora por referencia en la presente memoria, 132 mg, 0,5 mmol) como una solución en *n*-butanol (Alfa, calidad HPLC, 1,0 ml). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno, se cerró herméticamente el vial, se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se agitó vigorosamente. Tras 18 h, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre 12 g de gel de sílice usando una máquina Combiflash de Teledyne Isco (hexanos → EtOAc al 20 %/hexanos, gradiente) produjo 22 mg (18 %) de **3**.

Etapa 2. Acoplamiento de **3** con **4**, para dar **5**

20 Se combinaron yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,011 mmol), pirrol **3** (11 mg, 0,044 mmol) y carbonato de potasio (36 mg, 0,26 mmol) en un vial de 1 dram (3,77 cm<sup>3</sup>). Se añadió 1-bromo-4-*n*-hexilbenceno (**4**, Alfa, 0,10 ml, 0,49 mmol) y luego *N,N'*-dimetiletildiamina (3 l, 0,03 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno, se cerró herméticamente el vial, se colocó en un baño de aceite a 112 °C y se agitó vigorosamente. Tras 24 h, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. Se concentró el filtrado al vacío. La purificación del residuo por cromatografía sobre 4 g de gel de sílice usando una máquina Combiflash de Teledyne Isco (hexanos → EtOAc al 20 %/hexanos, gradiente) produjo 8 mg (44 %) de **5**.

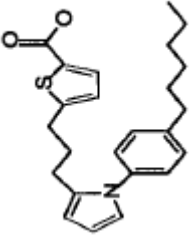
25 Etapa 3. Saponificación de **5**, para dar **6**

30 En un vial de 1 dram (3,77 cm<sup>3</sup>), se disolvió éster **5** (8 mg, 0,02 mmol) en THF (0,2 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,1 ml de una solución acuosa 1,0 N, 0,1 mmol). Se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno, se cerró herméticamente el vial, se colocó en un baño de aceite a 40 °C, y se agitó vigorosamente. Tras 18 h, se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y se evaporaron los disolventes bajo una corriente de nitrógeno. Se diluyó el residuo con agua (1 ml) y se acidificó la mezcla con HCl 1 N (0,5 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 5 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (5 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en capa fina preparativa (Espesor de 250 M, eluyendo con EtOAc) produjo 3 mg (39 %) del compuesto del título (**6**).

35 Dicho ejemplo específico se puede adaptar fácilmente para la obtención de una variedad de estructuras usando procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto **2** se puede reemplazar fácilmente por compuestos de bromuro diferentes que se pueden encontrar disponibles en el mercado o que se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. El compuesto **1** y el compuesto **4** se pueden variar mediante el uso de compuestos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático que se pueden encontrar disponibles en el mercado o mediante la utilización de procedimientos de sustitución electrófila aromática conocidos en la técnica, o se pueden modificar los anillos aromáticos del compuesto **6** para la obtención de una variedad de compuestos. También se pueden usar otras rutas sintéticas.

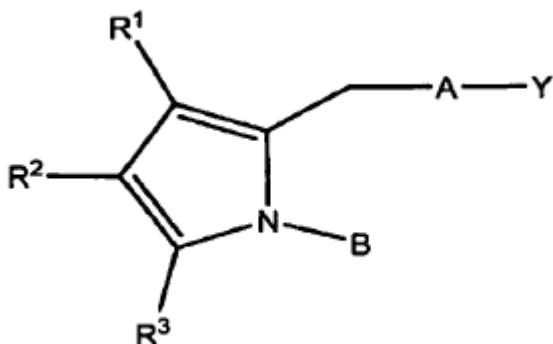
**Pruebas in vitro**

El documento US 2007/0129552, que se incorpora por referencia en la presente memoria, describe los procedimientos usados para la obtención de los datos *in vitro* de la tabla que figura a continuación.

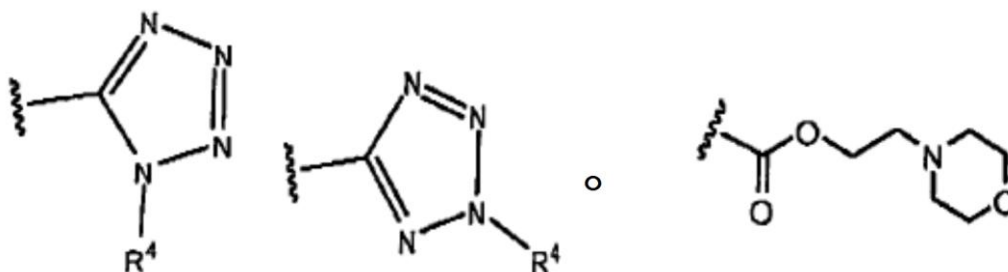
Ejemplo	Estructura	Datos de EP2			Datos de EP4		Otros receptores (CE50 en nM)					
		CE50 de filpr	CE50 de cAMP	Ki	CE50 de filpr	Ki	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
1		2820	0,7	46	ND	3984	ND	ND	ND	ND	ND	2187

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por una fórmula:



5 en la que Y es  $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,



en las que  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  son independientemente H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenilo no sustituido o bifenilo no sustituido.

A es  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  o  $-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ , en los que:

- 10 a) 1 o 2  $-\text{CH}_2-$  pueden estar reemplazados por  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ; o  
 b)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$  o  $-(\text{CH}_2)_4-$  está reemplazado por  $-\text{Ar}-$  y 1  $-\text{CH}_2-$  puede estar reemplazado por  $-\text{O}-$  o  $-\text{S}-$ ;

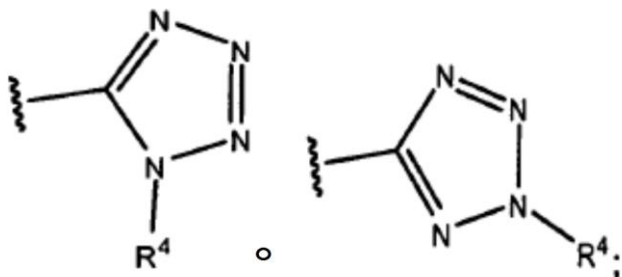
Ar es arilo de fórmula  $\text{C}_{3-10}\text{H}_{0-23}\text{N}_{0-4}\text{O}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-5}\text{Cl}_{0-3}\text{Br}_{0-3}\text{I}_{0-3}$ ;

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son independientemente  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  o un resto de fórmula  $\text{C}_{0-6}\text{H}_{0-14}\text{N}_{0-1}\text{O}_{0-2}\text{S}_{0-1}$ .

B es arilo de fórmula  $\text{C}_{5-20}\text{H}_{0-45}\text{N}_{0-4}\text{O}_{0-4}\text{S}_{0-4}\text{F}_{0-5}\text{Cl}_{0-3}\text{Br}_{0-3}\text{I}_{0-3}$ .

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es  $-\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,



20

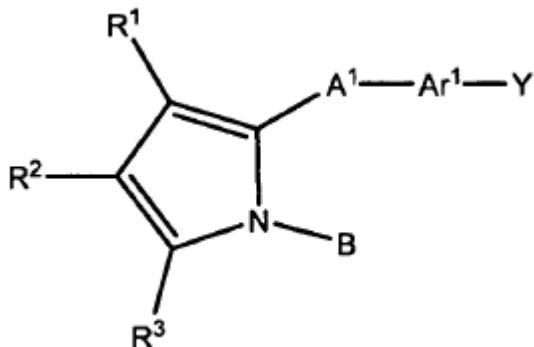
en los que  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  son independientemente H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , hidroxialquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenilo no sustituido o bifenilo no sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  son acíclicos.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -R, -C(O)R, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, -OR y -NR<sub>2</sub>, en los que R es independientemente -H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que B es fenilo, piridinilo, tienilo, o furilo, y B tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -R<sup>7</sup>, -C(O)R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>7</sup> y -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, en los que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-10</sub> con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes -OH, o R<sup>7</sup> es fenilo no sustituido, piridinilo, tienilo o furilo.

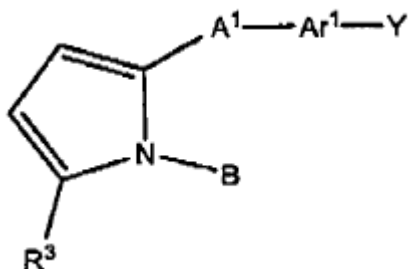
6. El compuesto de la reivindicación 4 representado por una fórmula:



en la que A<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>S-;

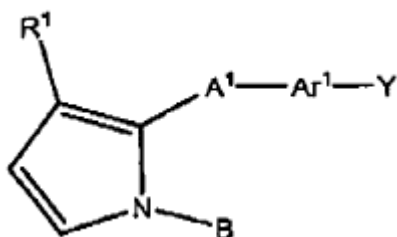
Ar<sup>1</sup> es tienilo unido en 1,3, furilo o pirrolilo con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>.

7. El compuesto de la reivindicación 6 representado por una fórmula:



en la que R<sup>3</sup> es -H, -F, -Cl o -Br.

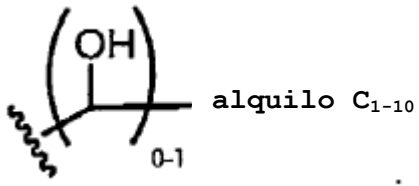
8. El compuesto de la reivindicación 6 representado por una fórmula:



en la que R<sup>1</sup> es -H, -F, -Cl o -Br.

9. El compuesto de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que B es fenilo con 1 sustituyente representado

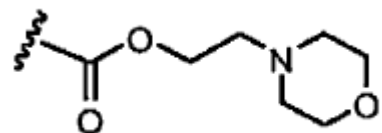
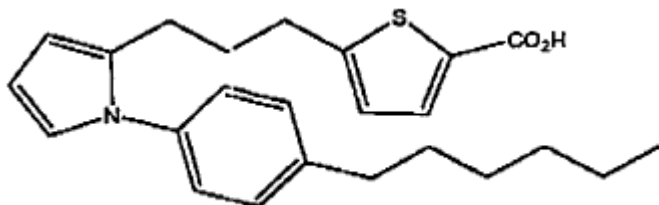
por:



10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que Y es  $-\text{CO}_2\text{R}^4$  en el que  $\text{R}^4$  es  $-\text{H}$  o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ .

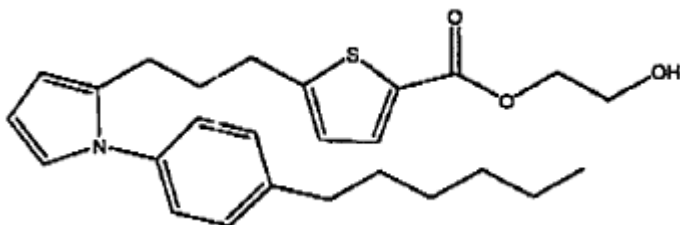
11. El compuesto de la reivindicación 4, en el que A es  $-(\text{CH}_2)_5-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ .

5 12. El compuesto de la reivindicación 6 representado por una fórmula:



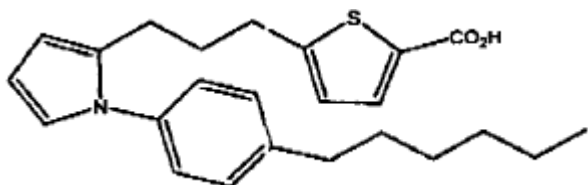
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y es:  $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  o

10 14. El compuesto de la reivindicación 13 representado por una fórmula:



15. Un procedimiento de crecimiento capilar o mejora del color, lustre o brillo del pelo que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 a un mamífero, en el que el procedimiento no es un procedimiento terapéutico.

15 16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el compuesto es:

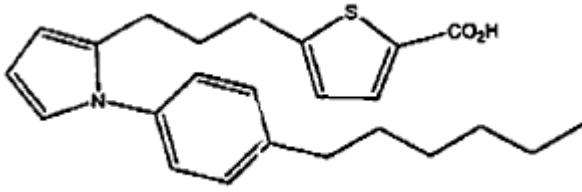


17. El procedimiento de la reivindicación 15 o la reivindicación 16, en el que el mamífero es un ser humano.

20 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un tratamiento terapéutico que comprende el crecimiento capilar o para su uso en el tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular en un mamífero en necesidad del mismo.



19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el compuesto es:



- 5 20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en el que el mamífero es un ser humano.