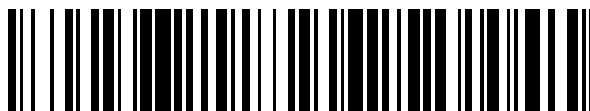


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 554**

51 Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
C07D 295/088 (2006.01) **A61K 31/38** (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01) **A61P 27/06** (2006.01)
C07C 323/22 (2006.01)
C07C 225/22 (2006.01)
C07D 213/70 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2009 E 09751196 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2291353**

54 Título: **Compuestos de prostaglandina terapéuticos utilizados como agentes hipotensores oculares**

30 Prioridad:

20.05.2008 US 54682

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

20.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OLD, DAVID W. y
NGO, VINH X.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 554 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 de prostaglandina terapéuticos utilizados como agentes hipotensores oculares

Antecedentes de la invención

5 Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de una serie de diferentes dolencias hipertensivas oculares, tales como episodios post-quirúrgicos y post-trabeculectomía hipertensiva ocular con láser, glaucoma, y como complementos prequirúrgicos.

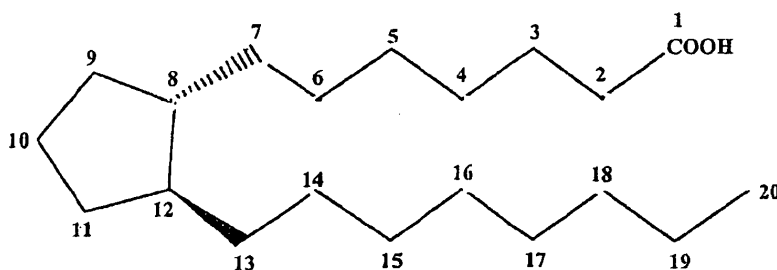
10 El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un incremento en la presión intraocular. En función de su etología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o agudo o de ángulo cerrado crónico. El glaucoma secundario aparece como consecuencia de enfermedades oculares ya existentes tales como uveítis, tumor intraocular o catarata intumescente.

15 Las causas subyacentes del glaucoma primario aún se desconocen. El incremento de la presión intraocular se debe a la obstrucción de la salida de los humores acuosos. En glaucoma crónico de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje de los humores acuosos se encuentra impedido. En glaucoma agudo o crónico de ángulo cerrado, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración se ha estrechado, y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia adelante contra el ángulo, y puede producir bloqueo de la pupila y de esta forma precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos estrechos de la cámara anterior están predispuestos a ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado de diversos niveles de gravedad.

20 El glaucoma secundario está provocado por una interferencia con el flujo de los humores acuosos procedentes de la cámara posterior hacia la cámara anterior y, en consecuencia, hacia el canal de Schlemm. Una enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape de los humores acuosos provocando una sinequia posterior completa en el abombamiento del iris, y puede taponar el canal de drenaje con exudaciones. Otras causas habituales son los tumores intraoculares, cataratas intumescentes oclusión de la vena central de la retina, traumatismo del ojo, procedimientos quirúrgicos y hemorragia intraocular.

25 Considerando todos los tipos en su conjunto, el glaucoma se produce en el 2% aproximadamente de todas las personas mayores de 40 años y puede ser asintomático durante días antes de evolucionar a una pérdida rápida de la visión. En los casos en los que no está indicada la cirugía, los fármacos seleccionados tradicionalmente para el tratamiento del glaucoma son los antagonistas tópicos de los receptores β -adrenérgicos.

30 En la actualidad hay disponibles en el mercado ciertos eicosanoides y sus derivados para su utilización en el tratamiento del glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:



35 Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y de los sustituyentes sobre el anillo alicíclico del esqueleto del ácido prostanoico. Otra clasificación se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por subíndices numéricos después del tipo de prostaglandina [por ejemplo, prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaglandina E_2 (PGE_2)], y en la configuración de los sustituyentes sobre el anillo alicíclico indicada por α o β [por ejemplo prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\beta}$)].

40 El documento WO 2008/008700 A2 desvela derivados de prostaglandina utilizados en un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

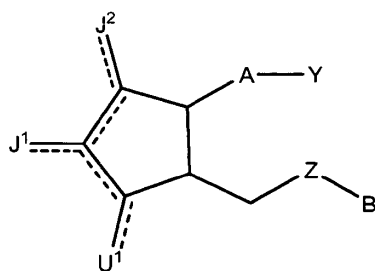
El documento US 6.476.064 B1 desvela derivados de sulfonamida de prostaglandina utilizados en un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

Compendio de la invención

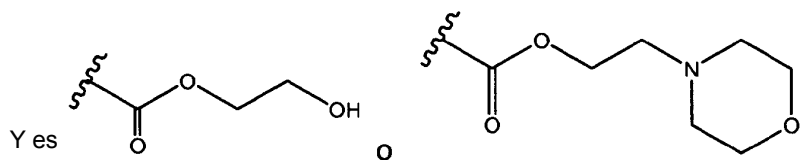
En la presente memoria se desvelan compuestos útiles en el tratamiento del glaucoma, la enfermedad inflamatoria del intestino, la estimulación del crecimiento del cabello, y la estimulación de la conversión de pelo velloso en pelo terminal. Estos compuestos se desvelan a continuación.

5 **Descripción detallada de la invención**

En la presente memoria se desvelan los compuestos con la fórmula



en la que una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;



10 A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en las que 1 o 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ en la que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y n es 1, 2, 3, o 4, y en la que un CH₂ puede estar sustituido por S u O;

U¹ es independientemente hidrógeno, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN, u O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono;

15 J¹ y J² son independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF₃;

Z es S, SO, SO₂, NR, NCOR o NSO₂R, en las que R es H o hidrocarbilo C₁₋₆, y

B es arilo o heteroarilo.

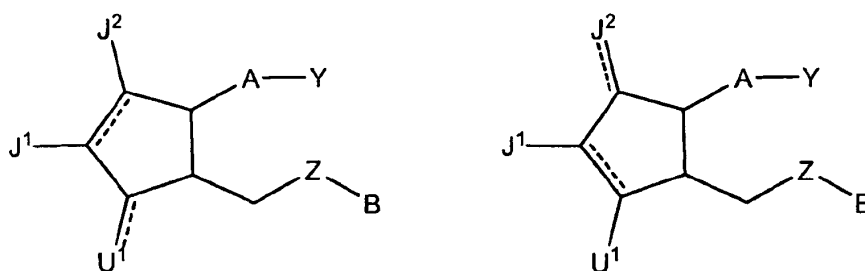
20 Cualquier estructura representada en la presente memoria, sola o junto con otras estructuras, está contemplada como una forma de realización individual.

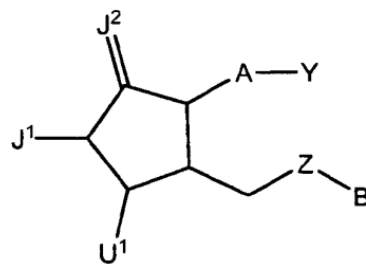
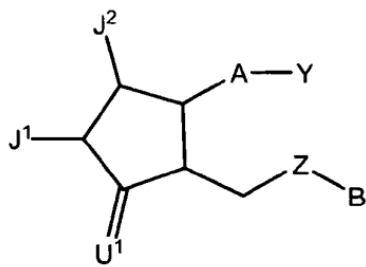
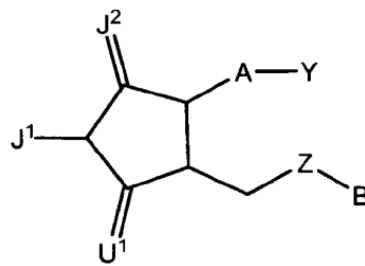
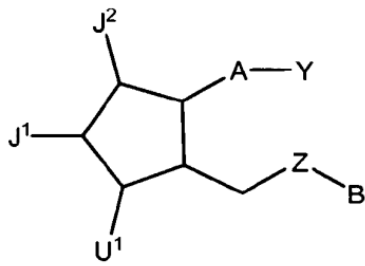
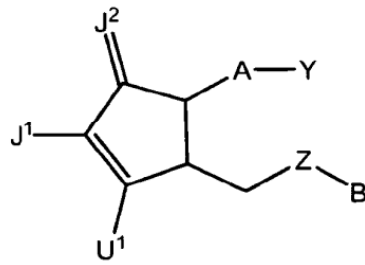
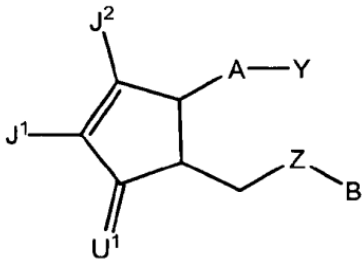
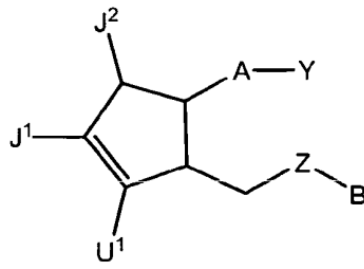
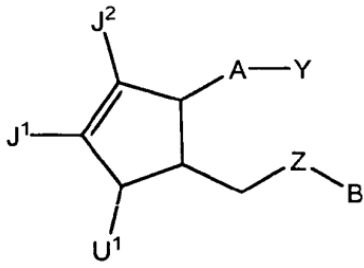
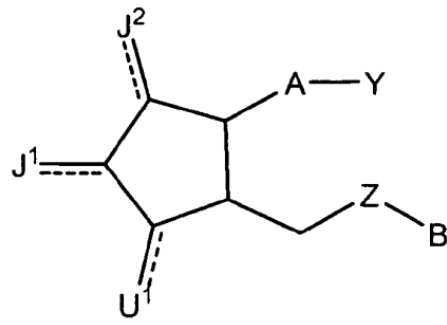
Además, para cada estructura individual presentada en la presente memoria, está contemplada una forma de realización que comprende el compuesto de la estructura y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la estructura.

25 También está contemplada una forma de realización que comprende el compuesto de la estructura, y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la estructura.

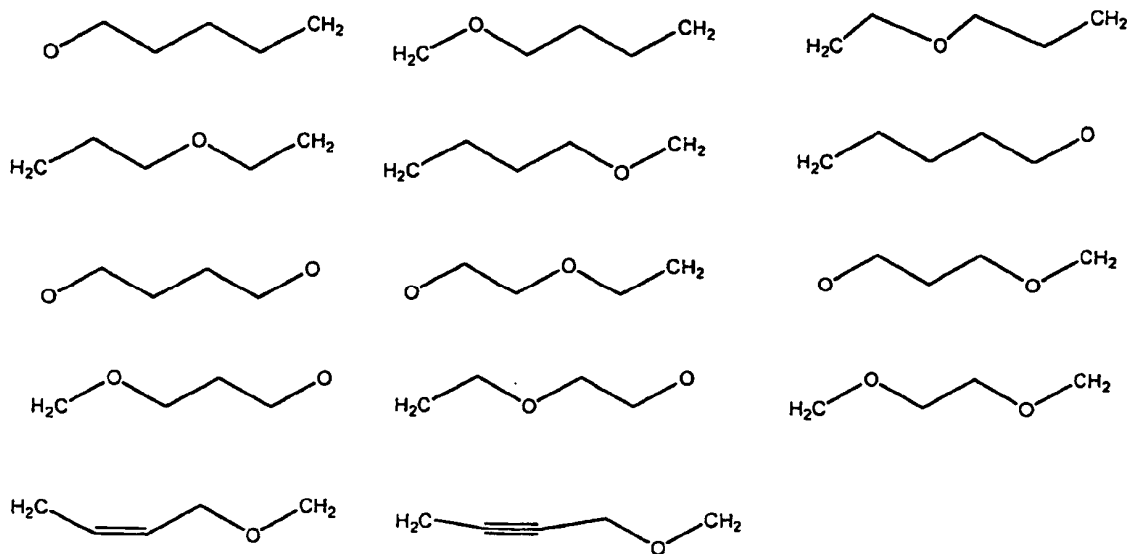
También está contemplada una forma de realización que comprende el compuesto de la estructura.

Puesto que la línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace, son posibles compuestos como aquellos de acuerdo con las estructuras siguientes.

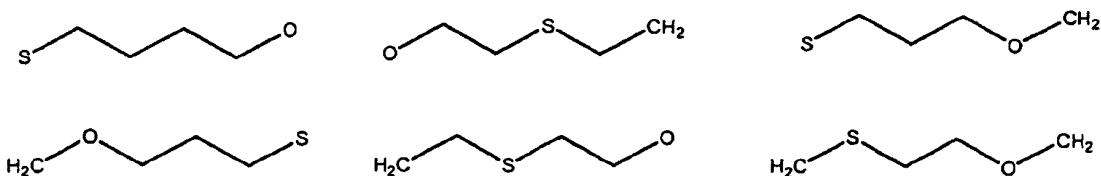




los siguientes.



De forma alternativa, A puede tener un O que sustituye un átomo de carbono y un S que sustituye otro átomo de carbono, tal como uno de los siguientes.



5

De forma alternativa, en ciertas formas de realización A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en la que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en la que un CH_2 puede estar sustituido por S u O. En otras palabras,

10 en una forma de realización A comprende 1, 2, 3, o 4 restos CH_2 y Ar, por ejemplo $-CH_2-Ar-$, $-(CH_2)_2-Ar-$, $-CH_2-Ar-CH_2-$, $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$;

en otra forma de realización A comprende: O; 0, 1, 2, o 3 restos CH_2 , y Ar, por ejemplo, $-O-Ar-$, $Ar-CH_2-O-$, $-O-Ar-(CH_2)_2-$, $-O-CH_2-Ar-$, $-O-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$; o

en otra forma de realización A comprende: S; 0, 1, 2, o 3 restos CH_2 , y Ar, por ejemplo, $-S-Ar-$, $Ar-CH_2-S-$, $-S-Ar-(CH_2)_2-$, $-S-CH_2-Ar-$, $-S-CH_2-Ar-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-S-Ar$.

15 En otra forma de realización, la suma de m y o es 2, 3, o 4 en el que un CH_2 puede estar sustituido por S u O.

En otra forma de realización, la suma de m y o es 3 en el que un CH_2 puede estar sustituido por S u O.

En otra forma de realización, la suma de m y o es 2 en el que un CH_2 puede estar sustituido por S u O.

En otra forma de realización, la suma de m y o es 4 en el que un CH_2 puede estar sustituido por S u O.

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

25 En una forma de realización, Ar es interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno, interiazolileno sustituido o no sustituido. En otra forma de realización Ar es interfenileno (Ph). En otra forma de realización A es $-(CH_2)_2-Ph-$. Los sustituyentes pueden tener 4 o menos átomos pesados, en los que los átomos pesados son C, N, O, S, P, F, Cl, Br, y/o I en cualquier combinación estable. También se incluirá cualquier número

- de átomos de hidrógeno requerido para un sustituyente particular. Un sustituyente debe ser lo suficientemente estable como para que el compuesto sea útil como se describe en la presente memoria. Además de los átomos citados anteriormente, un sustituyente también puede tener un catión metálico o cualquier otro catión estable que tenga un átomo que no se haya citado anteriormente si el sustituyente es ácido y la forma salina es estable. Por ejemplo, -OH puede formar una sal $-O^-Na^+$ o CO_2H puede formar una sal $CO_2^-K^+$. Cualquier catión de la sal no se cuenta en los "4 o menos átomos pesados". Por lo tanto, el sustituyente puede ser

hidrocarbilo que tiene hasta 4 átomos de carbono, incluyendo alquilo hasta C_4 , alquenilo, alquiniilo;

hidrocarbiloxi hasta C_3 ;

ácido orgánico tal como CO_2H , SO_3H , $P(O)(OH)_2$, y sus sales;

- 10 CF_3 ;

halo, tal como F, Cl, o Br;

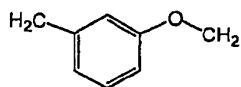
hidroxilo;

NH_2 y grupos funcionales de alquilamina hasta C_3 ;

otros sustituyentes que contienen N o S tales como CN, NO_2 .

- 15 En una forma de realización A es $-(CH_2)_m-Ph-(CH_2)_o-$ en la que la suma de m y o es 1, 2, o 3, y en la que un CH_2 puede estar sustituido por S u O.

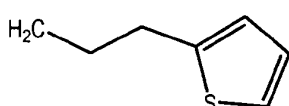
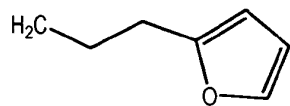
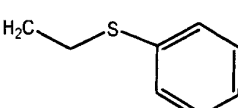
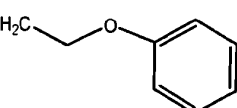
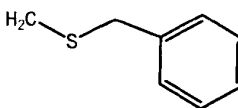
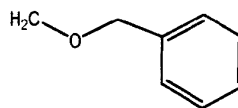
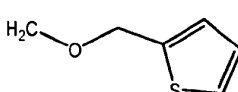
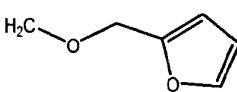
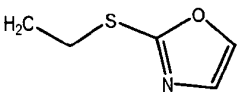
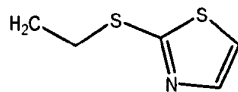
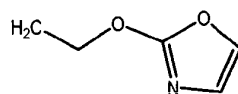
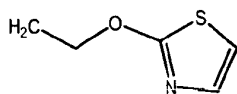
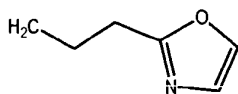
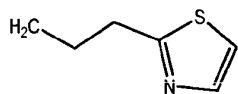
En otra forma de realización A es $-CH_2-Ar-OCH_2-$. En otra forma de realización A es $-CH_2-Ph-OCH_2-$. En otra forma de realización, el Ph está unido en las posiciones 1 y 3, también conocido como *m*-interfenileno, tal como cuando A tiene la estructura que se muestra a continuación.



- 20 En otra forma de realización A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en las que 1 o 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos por S u O, o A es $-(CH_2)_2-Ph-$ en la que un CH_2 puede estar sustituido por S u O.

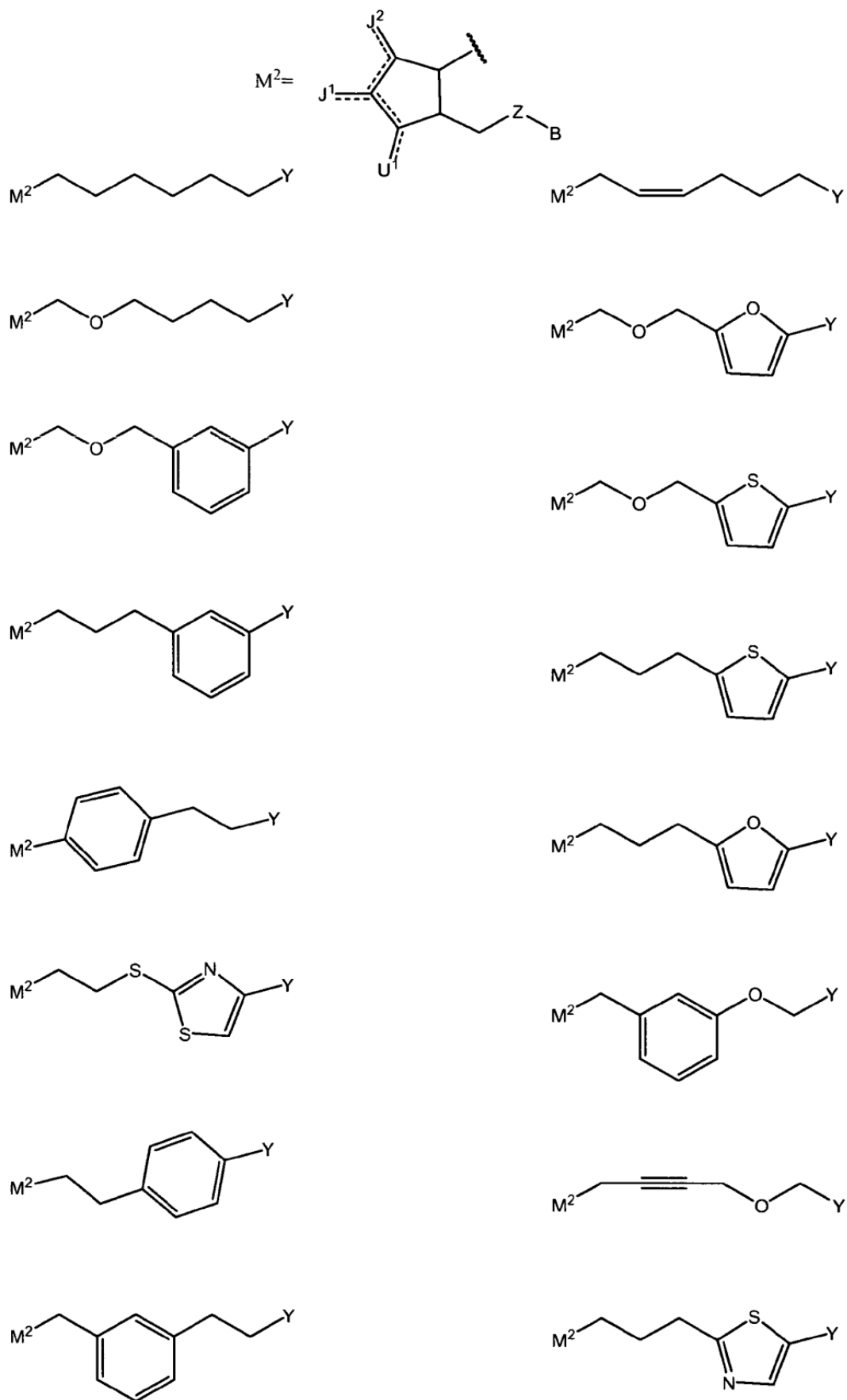
En otra forma de realización A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en las que 1 o 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos por S u O, o A es $-(CH_2)_2-Ph-$.

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



En otra forma de realización A es $-CH_2OCH_2Ar$.

- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$.
- En otra forma de realización A es $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$.
- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$.
- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$.
- 5 En otra forma de realización A es $-(\text{CH}_2)_6$.
- En otra forma de realización A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3$.
- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2)_3$.
- En otra forma de realización A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2$.
- En otra forma de realización A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2$.
- 10 En otra forma de realización, A es *cis* $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$.
- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2$.
- En otra forma de realización A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3$.
- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2$, en la que Ph es interfenileno.
- En otra forma de realización, A es $-\text{CH}_2-m\text{Ph}-\text{OCH}_2$, en la que mPh es *m*-interfenileno.
- 15 En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}(\text{CH}_2)_4$.
- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$, en el que Ar es 2,5-intertienileno.
- En otra forma de realización A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$, en el que Ar es 2,5-interfurileno.
- En otra forma de realización A es (3-metilfenoxi)metilo.
- En otra forma de realización A es (4-but-2-iniloxi)metilo.
- 20 En otra forma de realización A es 2-(2-etiltio)tiazol-4-ilo.
- En otra forma de realización A es 2-(3-propil)tiazol-5-ilo.
- En otra forma de realización A es 3-(metoximetil)fenilo.
- En otra forma de realización A es 3-(3-propilfenilo).
- En otra forma de realización A es 3-metilfenetilo.
- 25 En otra forma de realización A es 4-(2-etil)fenilo.
- En otra forma de realización A es 4-fenetilo.
- En otra forma de realización A es 4-metoxibutilo.
- En otra forma de realización A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.
- En otra forma de realización A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.
- 30 En otra forma de realización A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.
- En otra forma de realización A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.
- En otra forma de realización A es 6-hexilo.
- En otra forma de realización A es (Z)-6-hex-4-enilo.
- Son posibles los compuestos de acuerdo con la cada una de las estructuras representadas a continuación.



U^1 es independientemente O, S, F, Cl, Br, I, CN, u O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

En una forma de realización, U^1 es hidrógeno.

En una forma de realización, U^1 es OH.

En una forma de realización, U^1 es O.

5 En una forma de realización, U^1 es S.

En una forma de realización, U^1 es F.

En una forma de realización, U^1 es Cl.

En una forma de realización, U^1 es Br.

En una forma de realización, U^1 es I.

10 En una forma de realización, U^1 es CN.

En una forma de realización, U^1 es O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

J^1 y J^2 son independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 .

En una forma de realización, J^1 es hidrógeno.

15 En una forma de realización, J^1 es F.

En una forma de realización, J^1 es Cl.

En una forma de realización, J^1 es Br.

En una forma de realización, J^1 es I.

En una forma de realización, J^1 es O.

20 En una forma de realización, J^1 es OH.

En una forma de realización, J^1 es CN.

En una forma de realización, J^1 es O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

En una forma de realización, J^1 es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

En una forma de realización, J^1 es CF_3 .

25 En una forma de realización, J^2 es hidrógeno.

En una forma de realización, J^2 es F.

En una forma de realización, J^2 es Cl.

En una forma de realización, J^2 es Br.

En una forma de realización, J^2 es I.

30 En una forma de realización, J^2 es O.

En una forma de realización, J^2 es OH.

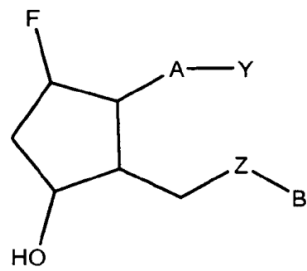
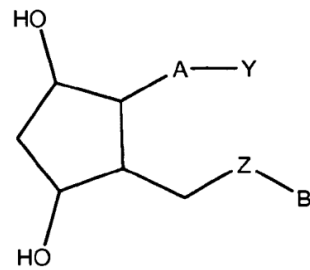
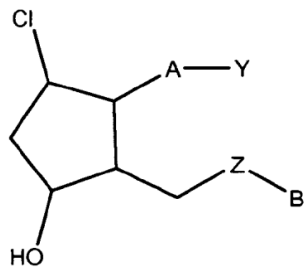
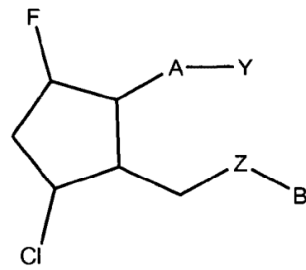
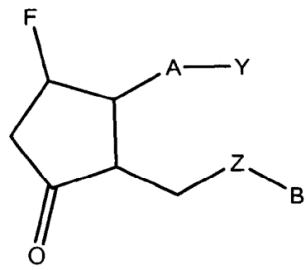
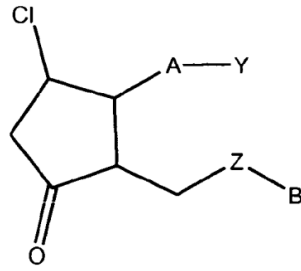
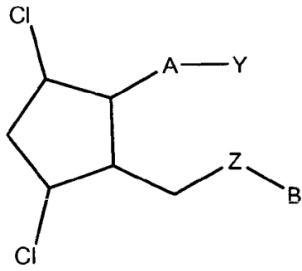
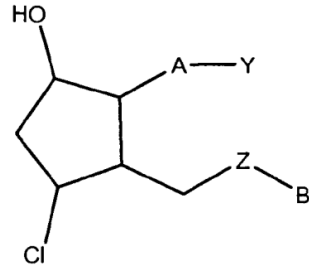
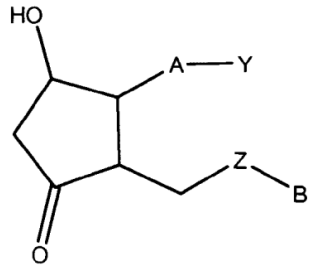
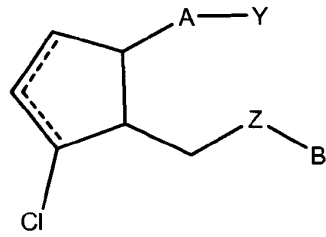
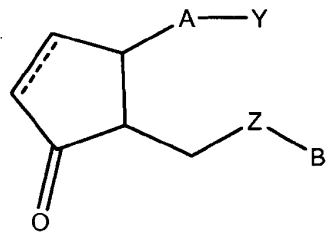
En una forma de realización, J^2 es CN.

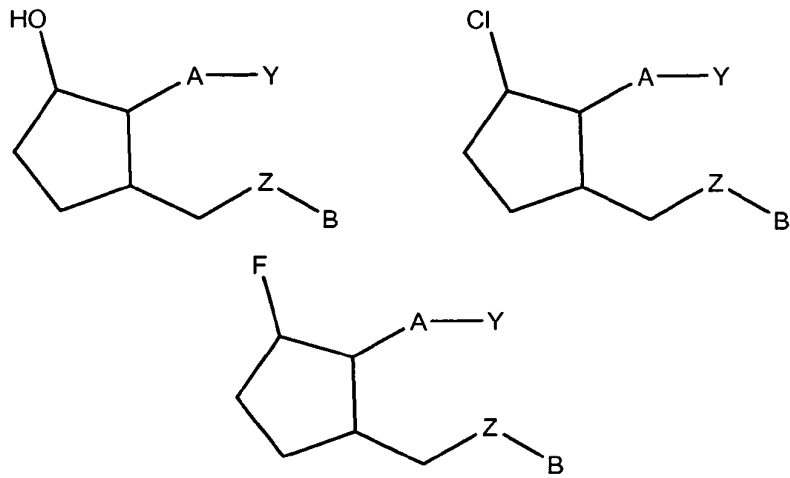
En una forma de realización, J^2 es O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

En una forma de realización, J^2 es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

35 En una forma de realización, J^2 es CF_3 .

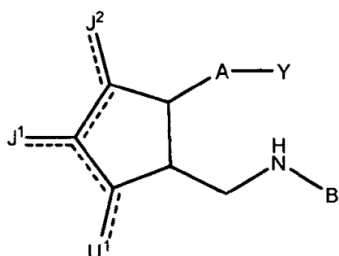
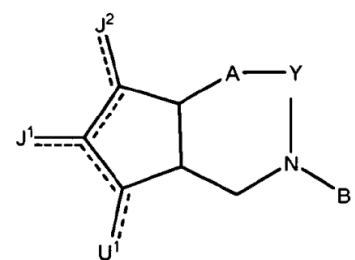
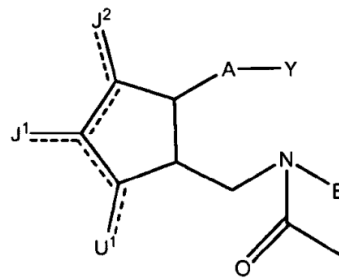
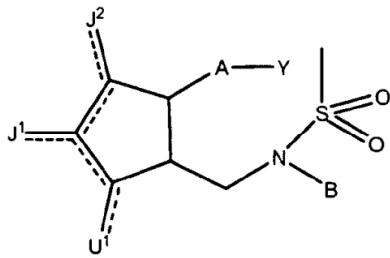
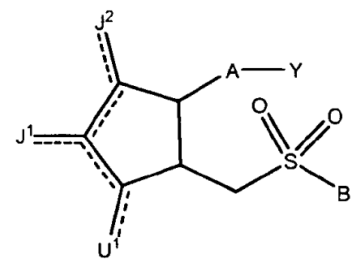
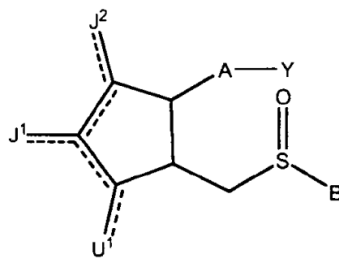
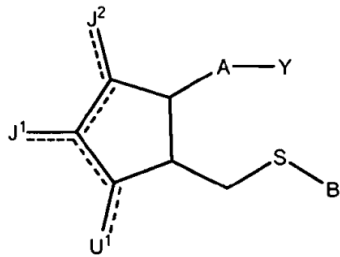
Por lo tanto, son posibles los compuestos de acuerdo con las estructuras que se muestran a continuación.





Z es S, SO, SO₂, NR, NCOR o NSO₂R, en las que R es H o hidrocarbilo C₁₋₆.

Así, son posibles compuestos como los que se muestran a continuación.



5

En una forma de realización, Z es S.

En otra forma de realización, Z es NH.

En otra forma de realización, Z es SO.

En otra forma de realización, Z es SO₂.

En otra forma de realización, Z es NCH₃.

En otra forma de realización, Z es NC₂H₅.

En otra forma de realización, Z es NC₃H₇.

5 En otra forma de realización, Z es NC₄H₉.

En otra forma de realización, Z es NC₅H₁₁.

En otra forma de realización, Z es NC₆H₁₃.

En otra forma de realización, Z es N-fenilo.

En otra forma de realización, Z es NSO₂CH₃.

10 En otra forma de realización, Z es NCOCH₃.

B es arilo o heteroarilo.

El arilo es un anillo o un sistema anular aromático tal como fenilo, naftilo, o bifenilo.

15 El heteroarilo es arilo que tiene uno o más átomos de N, O, o S en el anillo, es decir, uno o más carbonos del anillo están sustituidos por N, O y/o S. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, imidizolilo, e indolilo.

20 Un sustituyente de arilo o heteroarilo puede tener hasta 20 átomos que no son hidrógeno cada uno en cualquier combinación estable y tantos átomos de hidrógeno como sean necesarios, en el que los átomos que no son hidrógeno son C, N, O, S, P, F, Cl, Br, y/o I en cualquier combinación estable. Sin embargo, el número total de átomos que no son hidrógeno en todos los sustituyentes combinados también debe ser 20 o menos. Un sustituyente debe ser lo suficientemente estable para que el compuesto sea útil como se describe en la presente memoria. Además de los átomos citados anteriormente, un sustituyente también puede tener un catión metálico u otro catión estable que tenga un átomo no citado anteriormente, si el sustituyente es ácido y la forma de sal es estable. Por ejemplo, -OH puede formar una sal -O⁻Na⁺ o CO₂H puede formar una sal CO₂⁻K⁺. Cualquier catión de la sal no se cuenta en los 20 átomos que no son hidrógeno. Por lo tanto, un sustituyente puede ser:

25 hidrocarbilo, es decir, un resto que consta únicamente de carbono e hidrógeno tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, incluyendo hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico, y sus combinaciones;

hidrocarbiloxi, es decir, O-hidrocarbilo tales como OCH₃, OCH₂CH₃, O-ciclohexilo, etc., hasta 19 átomos de carbono;

otros sustituyentes de éter tales como CH₂OCH₃, (CH₂)₂OCH(CH₃)₂;

sustituyentes de tioéter, incluyendo S-hidrocarbilo y otros sustituyentes de tioéter;

30 hidroxihidrocarbilo, que significa hidrocarbilo-OH tales como CH₂OH, C(CH₃)₂OH, etc., hasta 19 átomos de carbono;

sustituyentes de nitrógeno tales como NO₂, CN, incluyendo

amino, tales como NH₂, NH(CH₂CH₃OH), NHCH₃;

sustituyentes de carbonilo, tal como CO₂H, éster, amida;

halógeno, tales como cloro, flúor, bromo;

35 fluorcarbilo, tales como CF₃, CF₂CF₃, etc.;

sustituyentes de fósforo, tales como PO₃²⁻;

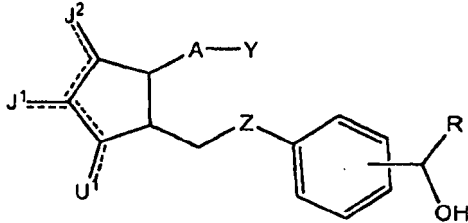
sustituyentes de azufre, incluyendo S-hidrocarbilo, SH, SO₃H, SO₂-hidrocarbilo, SO₃-hidrocarbilo.

40 El arilo o heteroarilo sustituido puede tener tantos sustituyentes como pueda acarrear el anillo o sistema anular, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo puede estar sustituido con cloro y metilo; metilo, OH, y F; CN, NO₂, y etilo.

El arilo sustituido o heteroarilo sustituido también incluye un sistema anular bicíclico o policíclico en el que uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos no lo son. Por ejemplo, los grupos indanonilo, indanilo, indanolilo, tetralonilo, y similares son arilos sustituidos y también son fenilos sustituidos. Para este tipo de sistema anular policíclico debe estar unido al resto de la molécula, un anillo aromático o heteroaromático, no un anillo no aromático,

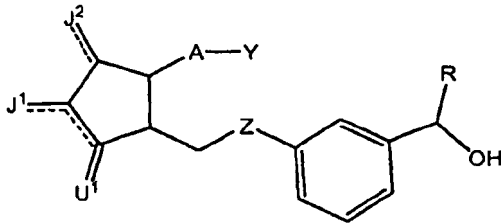
es decir, la parte de la molécula que no es B. En otras palabras, en cualquier estructura que representa -B en la presente memoria, en la que - es un enlace, el enlace es un enlace directo a un anillo aromático.

Otra forma de realización es un compuesto de acuerdo con la estructura



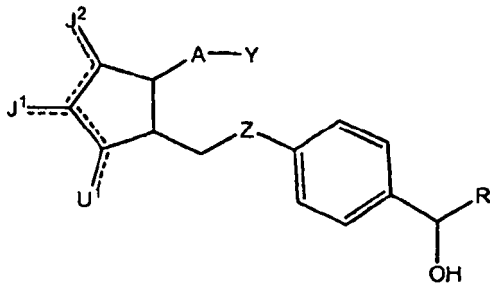
- 5 o una de sus sales farmacéuticas,
en la que R es hidrógeno o hidrocarbilo C1-10.

Otra forma de realización es un compuesto de acuerdo con la estructura

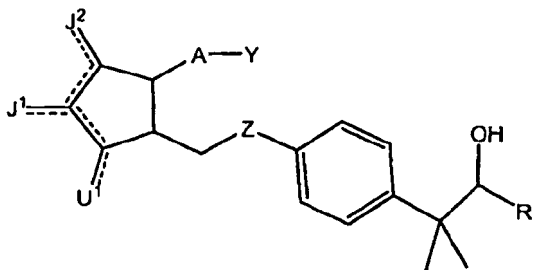


- 10 o una de sus sales farmacéuticas,
en la que R es hidrógeno o hidrocarbilo C1-10.

Otra forma de realización es un compuesto de acuerdo con la estructura



- 15 o una de sus sales farmacéuticas,
en la que R es hidrógeno o hidrocarbilo C1-10.
Otra forma de realización es un compuesto de acuerdo con la estructura



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

Hidrocarbilo es un resto que consta únicamente de carbono e hidrógeno, e incluye, pero no está limitado a alquilo, alqueniilo, alquinilo, y en algunos casos, arilo, y sus combinaciones.

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

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

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

cicloalquilo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo; y

- 10 fragmentos de alquilo que constan de componentes cíclicos y no cíclicos, ya sean lineales o ramificados, que pueden estar unidos al resto de la molécula en cualquier posición disponible incluyendo átomos de carbono terminales, internos, o anulares.

Alqueniilo es un hidrocarbilo que tiene uno o más dobles enlaces incluyendo

alqueniilo lineal, alqueniilo ramificado, alqueniilo cíclico, y sus combinaciones en analogía con alquilo.

- 15 Alquinilo es un hidrocarbilo que tiene uno o más triples enlaces, incluyendo alquinilo lineal, alquinilo ramificado, alquinilo cíclico y sus combinaciones en analogía con alquilo.

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

- 20 Arilalquilo es un alquilo que está sustituido con arilo. En otras palabras, el alquilo conecta el arilo al resto de la molécula. Los ejemplos son $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-fenilo}$. El arilalquilo puede o puede no ser hidrocarbilo, dependiendo de si la fracción arilo tiene sustituyentes con heteroátomos.

Los dienos o polienos no conjugados tienen uno o más dobles enlaces que no están conjugados. Pueden ser lineales, ramificados, o cíclicos, o una de sus combinaciones.

También son posibles combinaciones de los anteriores.

En otra forma de realización, B es fenilo sustituido o no sustituido.

- 25 En otra forma de realización, B es tienilo sustituido o no sustituido.

En otra forma de realización, B es naftilo sustituido o no sustituido.

En otra forma de realización, B es furilo sustituido o no sustituido.

En otra forma de realización, B es piridinilo sustituido o no sustituido.

En otra forma de realización, B es benzotienilo sustituido o no sustituido.

- 30 En otra forma de realización, B es indanilo sustituido o no sustituido.

En otra forma de realización, B es tetralonilo sustituido o no sustituido.

- 35 En otra forma de realización, B tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, en el que cada sustituyente tiene uno o más átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, oxígeno, o azufre, y en el que todos los sustituyentes tomados conjuntamente constan de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 o 3 átomos de cloro; 0, 1, 2 o 3 átomos de bromo; 0, 1, 2 o 3 átomos de oxígeno; 0, 1, 2, o 3 átomos de azufre; 0, 1, 2, o 3 átomos de nitrógeno.

- 40 En otra forma de realización, B tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, en el que cada sustituyente tiene uno o más átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, u oxígeno, y en el que todos los sustituyentes tomados conjuntamente constan de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 o 3 átomos de cloro; 0, 1, 2 o 3 átomos de bromo; y 0, 1, 2 o 3 átomos de oxígeno.

En otra forma de realización, B tiene un sustituyente de la fórmula $\text{C}_a\text{H}_b\text{O}_c$; en la que a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19, y c es 0, 1, 2, o 3.

En otra forma de realización, B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.

- 45 En otra forma de realización, B tiene un sustituyente hidroxialquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de

carbono y 1 o 2 restos hidroxilo.

En otra forma de realización, B tiene un sustituyente alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.

En otra forma de realización, B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes halógeno.

5 En otra forma de realización, B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cloro.

En otra forma de realización, B tiene 1 sustituyente cloro.

En otra forma de realización, B tiene 2 sustituyentes cloro.

En otra forma de realización, B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes trifluorometilo.

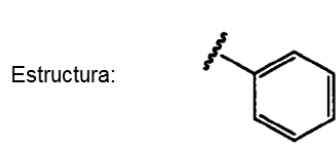
En otra forma de realización, B tiene 1, 2, o 3 sustituyentes trifluorometilo.

10 En otra forma de realización, B tiene 1 sustituyente trifluorometilo.

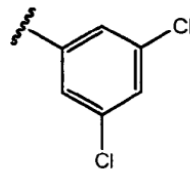
En otra forma de realización, B tiene 2 sustituyentes trifluorometilo.

En otra forma de realización, B tiene un sustituyente hidroxilo.

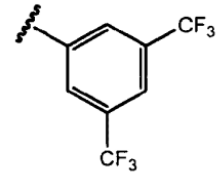
Los ejemplos de restos útiles para B se muestran a continuación. Cada uno se contempla de forma individual como una forma de realización.



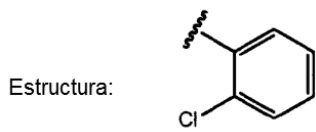
Nombre: fenilo no sustituido



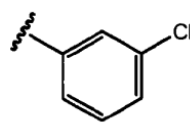
3,5-diclorofenilo



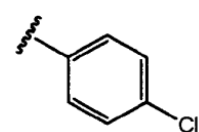
3,5-di(trifluorometil)fenilo



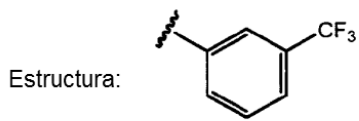
Nombre: 2-clorofenilo



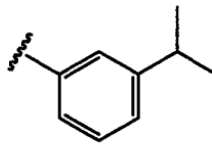
3-clorofenilo



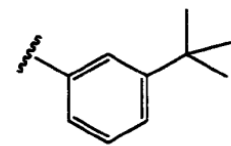
4-clorofenilo



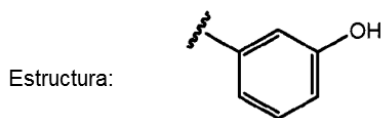
Nombre: 3-(trifluorometil)fenilo



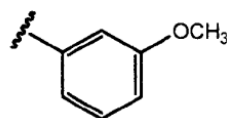
3-isopropilfenilo



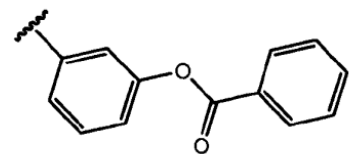
3-*terc*-butilfenilo



Nombre: 3-hidroxifenilo



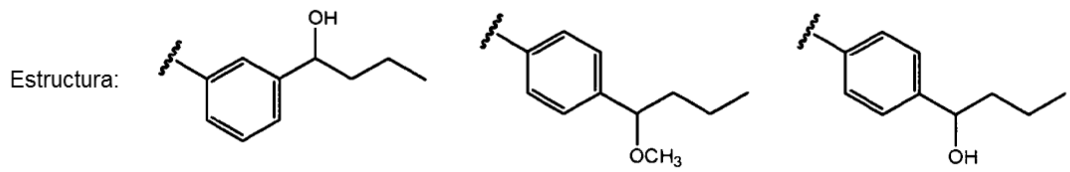
3-metoxifenilo



3-(benzoiloxi)fenilo

Estructura:			
Nombre:	2,3-dimetilfenilo	3,4-dimetilfenilo	2,4-dimetilfenilo
Estructura:			
Nombre:	2,5-dimetilfenilo	3,5-dimetilfenilo	2,6-dimetilfenilo
Estructura:			
Nombre:	3-(hidroximetil)fenilo	3-(1-hidroxi-etil)fenilo	3-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo
Estructura:			
Nombre:	2-(hidroximetil)fenilo	4-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenilo	4-(metoximetil)-3,5-dimetilfenilo

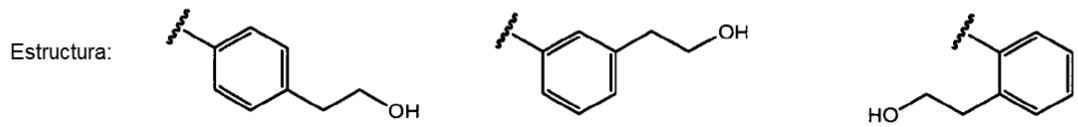
ES 2 435 554 T3



Nombre: 3-(1-hidroxiutil)fenilo

4-(1-metoxiutil)fenilo

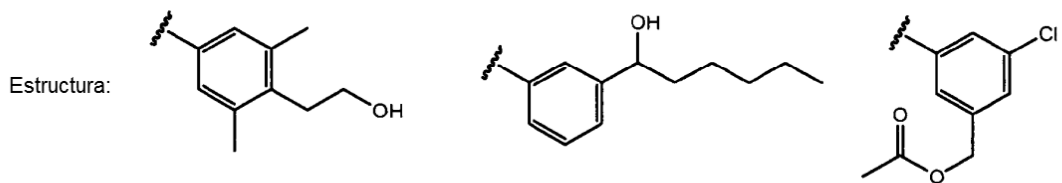
4-(1-hidroxiutil)fenilo



Nombre: 4-(2-hidroxiutil)fenilo

3-(2-hidroxiutil)fenilo

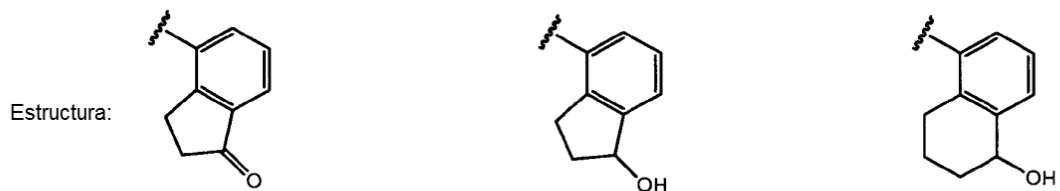
2-(2-hidroxiutil)fenilo



Nombre: 4-(2-hidroxiutil)-3,5-dimetilfenilo

3-(1-hidroxiutil)fenilo

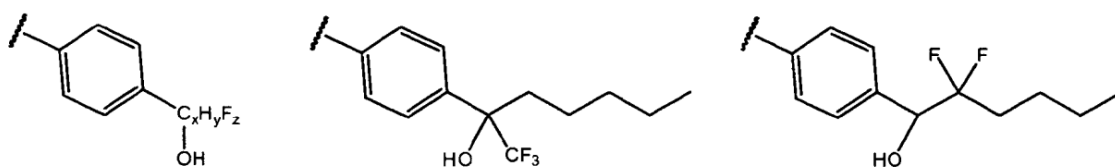
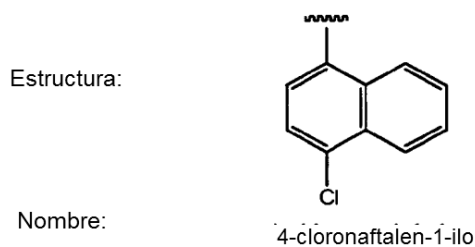
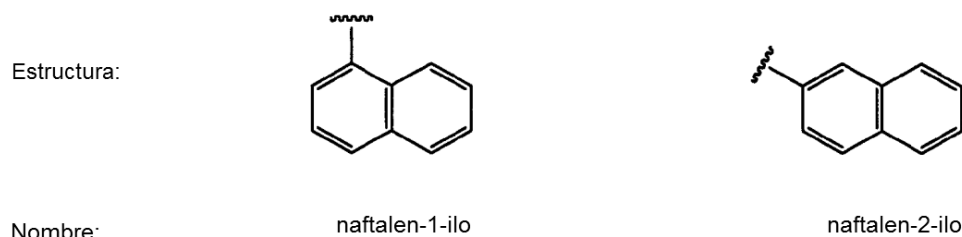
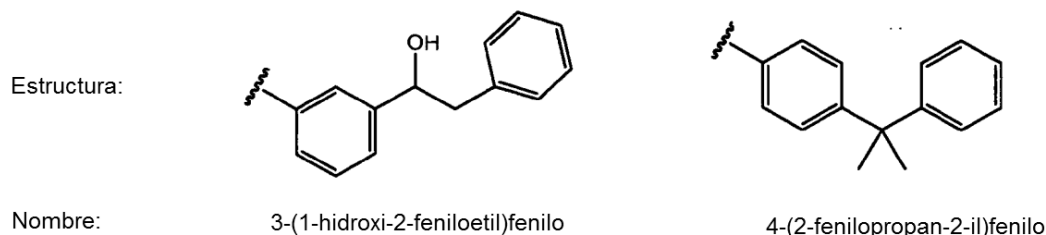
3-(acetoximutil)-5-clorofenilo



Nombre: 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo

1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo

5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo



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

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

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

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

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto original y que no confiera ningún efecto perjudicial o adverso adicional sobre el sujeto al que se administra y en el contexto en que se administra en comparación con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como consecuencia de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se convierte en un ácido o sal.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos se pueden obtener a partir de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono o polivalente. Son de particular interés los iones inorgánicos de litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales orgánicas se pueden preparar con aminas, en particular sales de amonio tales como mono-, di- y trialquilaminas o etanolaminas. Las sales también se pueden formar con moléculas de cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluya un grupo básico, tal como una

amina o un anillo de piridina.

Los expertos en la materia entenderán fácilmente que para la administración o la fabricación de medicamentos, los compuestos descritos en la presente memoria pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que son muy conocidos en la materia por ellos mismos. Específicamente, un fármaco que deba ser administrado sistémicamente, puede confeccionarse como polvo, píldora, comprimido, o como solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para su administración por vía oral o parenteral o inhalación.

Para las formas de dosificación sólidas o medicamentos, los vehículos sólidos no tóxicos incluyen manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio de calidad farmacéutica. Las formas de dosificación sólidas pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante la técnica descrita en las Patentes de EE.UU. N° 4.256.108; 4.166.452, y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de la liberación. Las formas líquidas de dosificación farmacéuticamente administrables pueden comprender, por ejemplo, una solución o suspensión de uno o más de los compuestos y coadyuvantes farmacéuticos opcionales útiles actualmente en un vehículo, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, y etanol, para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, y agentes tamponantes del pH. Los ejemplos típicos de esos agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, oleato de trietanolamina. Los métodos actuales para la preparación de dichas formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta materia; por ejemplo, véase Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edición, 1980. La composición de la formulación a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles en la actualidad en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración por vía parenteral está caracterizada de forma general por inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, y etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables a administrar también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, y agentes tamponantes del pH.

La cantidad del compuesto o compuestos administrados útiles en la actualidad depende del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico a tratar, de la gravedad y la naturaleza de la afección del mamífero, de la forma de administración, de la potencia y la farmacodinamia del compuesto o compuestos particulares empleados, y del criterio del médico prescriptor. La dosis terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos útiles en la actualidad puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Aplicaciones oftálmicas

Un líquido que sea oftálmicamente aceptable se formula de tal manera que se puede administrar tópicamente en el ojo. La comodidad debe maximizarse tanto como sea posible, aunque algunas veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo la estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad inferior a la óptima. En caso de que no pueda maximizarse la comodidad, el líquido se debe formular de tal manera que el líquido sea tolerable para el paciente para un uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable debe estar envasado para un uso individual, o contener un agente conservante para evitar la contaminación durante los múltiples usos.

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

Los conservantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, en las preparaciones oftálmicas de la presente invención se pueden utilizar diversos vehículos útiles. Estos vehículos incluyen, pero no están limitados a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Según sea necesario o conveniente se pueden añadir agentes para ajustar la tonicidad. Estos incluyen, pero no están limitados a, sales, en particular cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro agente adecuado para ajustar la tonicidad oftálmicamente aceptable.

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

- 5 En una línea similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye, pero no está limitado a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es el edetato disódico, aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en lugar o junto con él.

Los principios en general se utilizan en las siguientes cantidades:

Principio	Cantidad (% en p/v)
Principio activo	0,001-5 aproximadamente
Conservante	0-0,10
Vehículo	0-40
Agentes para ajustar la tonicidad	1-10
Tamponante	0,01-10
Agentes para ajustar el pH	c.s., pH 4,5-7,5
Antioxidante	según sea necesario
Tensioactivo	según sea necesario
Agua purificada	según sea necesario para llegar al 100%

15 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto descrito en la presente memoria. Las formulaciones tópicas pueden estar constituidas generalmente por un vehículo, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante, y emoliente farmacéutico.

La dosis final de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada está dentro de los conocimientos del experto en la materia.

Para el tratamiento de enfermedades que afectan al ojo, incluyendo el glaucoma, estos compuestos se pueden administrar por vía tópica, periocular, intraocular, o por cualquier otro medio eficaz conocido en la materia.

20 **Aplicaciones para la calvicie**

En una forma de realización, los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser útiles en el tratamiento de la calvicie y/o la pérdida de cabello. La alopecia (calvicie) es una deficiencia del cabello normal o anormal, y principalmente se trata de un problema cosmético en los seres humanos. Es una deficiencia del pelo terminal, el pelo de color y diámetro amplio que se ve fácilmente. Sin embargo, en una denominada persona calva, aunque hay una notable ausencia de pelo terminal, la piel contiene pelo veloso, que es un pelo fino e incoloro que puede requerir el examen microscópico para determinar su presencia. Este pelo veloso es un precursor de pelo terminal.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para estimular, tal como la conversión del pelo veloso para que crezca como pelo terminal, y para incrementar la tasa de crecimiento del cabello terminal. La utilidad de los compuestos descritos en la presente memoria para la estimulación del crecimiento del cabello se descubrió de la siguiente manera.

En el transcurso del tratamiento de pacientes que tienen glaucoma, el tratamiento sólo puede ser apropiado en un ojo. En el transcurso de la práctica diaria, se descubrió que un paciente que había sido tratado con bimatoprost, un análogo de la prostaglandina, desarrolló unas pestañas que eran más largas, más gruesas, y más pobladas en el ojo tratado que en el ojo no tratado. Durante su examen, se encontró que la diferencia era muy notable. Las pestañas eran más largas y tenían un aspecto más denso y más poblado en el ojo tratado. La apariencia de las pestañas en los párpados de los ojos tratados habría tenido un aspecto bastante atractivo si hubiera consistido en un fenómeno bilateral. Como consecuencia de su naturaleza asimétrica, las largas pestañas en un lado podrían considerarse como perturbadores desde un punto de vista cosmético. Se realizó un examen sistemático como consecuencia del fenómeno asimétrico. Enseguida se hizo evidente que este aspecto alterado no se trataba de un hallazgo aislado. La comparación de los párpados de los pacientes a los que se les estaba administrando bimatoprost en un solo ojo reveló cambios sutiles en las pestañas y los pelos adyacentes del lado tratado con bimatoprost en varios pacientes. Se pudo identificar diferencias definidas en diversos grados en las pestañas y pelos adyacentes de todos los pacientes a los que se les había estado administrando el fármaco de forma unilateral durante más de 6 meses.

Los cambios en las pestañas eran evidentes con una simple inspección visual en varios pacientes, una vez que la atención se hubo centrado en ese aspecto. En las personas con pelo y pestañas de color claro, las diferencias sólo se pudieron observar con facilidad con ayuda de la gran ampliación y las capacidades de iluminación del

biomicroscopio con lámpara de rendija. En el transcurso del examen de seguimiento del glaucoma, en general la atención se centró inmediatamente en propio ojo. Como consecuencia del gran poder de magnificación necesario, sólo se observa un ojo cada vez y el ojo se observa con un poder de magnificación suficientemente elevado de tal manera que las pestañas no están en foco. A estos poderes de magnificación más altos, es probable que se pase por alto cualquier asimetría entre las pestañas de los dos ojos a menos que se realice una comparación sistemática y cuidadosa de las pestañas y los pelos adyacentes de los párpados de los dos ojos.

Los parámetros observados que conducen a la conclusión de que se produjo un crecimiento más robusto del pelo en la zona de tratamiento después de la administración del análogo de prostaglandina fueron múltiples. Estos incluyen el aumento de la longitud de las pestañas, el aumento de número de pestañas a lo largo de la línea normal de las pestañas, un aumento del grosor y el brillo de las pestañas, un incremento en los pelos terminales auxiliares similares a las pestañas en las zonas de transición adyacentes a las zonas del crecimiento normal de las pestañas, un incremento en los pelos terminales auxiliares similares a las pestañas en la zona cantal media y lateral, un incremento en la pigmentación de las pestañas, un incremento en el número, un incremento en la longitud, así como un incremento en el brillo, y el grosor de pelo fino sobre la piel del párpado adyacente, y por último, un incremento en la angulación perpendicular de las pestañas y pelos terminales similares a las pestañas. La conclusión de que el crecimiento capilar está estimulado por los análogos de prostaglandina tales como bimatoprost se ve de esta forma respaldada no por evidencias de una diferencia en un solo parámetro, sino que se basa en múltiples parámetros de la apariencia del cabello en las zonas tratadas frente a las zonas de control en muchos sujetos.

Los compuestos descritos en la presente memoria son análogos de las prostaglandinas y por lo tanto tienen actividades similares al bimatoprost, presentan similitudes estructurales, y por lo tanto se espera que estimulen el crecimiento del cabello y que estimulen la conversión del pelo velloso en pelo terminal. En una forma de realización, los compuestos descritos en la presente memoria y sus profármacos se pueden utilizar para la estimulación del crecimiento del cabello. Como se utiliza en la presente memoria, el crecimiento del cabello incluye el pelo asociado al cuero cabelludo, las cejas, los párpados, la barba, y otras zonas de la piel de los animales.

En una forma de realización, el compuesto se mezcla con un vehículo o portador dermatológicamente compatible. El vehículo, que se puede emplear para la preparación de composiciones como se describe en la presente memoria, puede comprender, por ejemplo, soluciones acuosas tales como por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas, soluciones oleosas, o ungüentos. El vehículo además puede contener conservantes compatibles con la piel, tales como por ejemplo, cloruro de benzalconio, tensioactivos como por ejemplo, polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metil-celulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y ácido hialurónico; estos se pueden utilizar para incrementar la viscosidad. Por otra parte, también es posible usar insertos de fármacos solubles o insolubles cuando el fármaco se va a administrar.

En una forma de realización, las composiciones dermatológicas se pueden formular para el tratamiento tópico para la estimulación del crecimiento del cabello que comprende una cantidad eficaz que estimula el crecimiento del cabello de uno o más compuestos como se ha definido anteriormente y un vehículo dermatológicamente compatible. Las cantidades eficaces de los compuestos activos pueden ser determinadas por un experto en la materia, pero variarán dependiendo del compuesto empleado, la frecuencia de aplicación y el resultado deseado. El compuesto en general oscilará entre el 0,000001 aproximadamente y el 50% en peso aproximadamente de la composición dermatológica. Preferentemente, el compuesto estará en el intervalo del 0,001 aproximadamente al 50% en peso aproximadamente de la composición dermatológica total, más preferentemente del 0,1 aproximadamente al 30% en peso aproximadamente de la composición.

En una forma de realización, la aplicación de los presentes compuestos para la estimulación del crecimiento del cabello tiene aplicaciones en especies de mamíferos, incluyendo tanto seres humanos como animales. En seres humanos, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden aplicar, por ejemplo, en el cuero cabelludo, barba, cabeza, zona púbica, labio superior, cejas y párpados. En animales criados por sus pieles, por ejemplo, visones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden aplicar sobre toda la superficie del cuerpo para mejorar por razones comerciales todo el pelaje en general. El proceso también se puede utilizar por razones cosméticas en animales, por ejemplo, se puede aplicar sobre la piel de perros y gatos que tienen calvas debido a la sarna u otras enfermedades que causan un cierto grado de alopecia.

Las composiciones farmacéuticas contempladas para la estimulación del crecimiento del cabello incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para la acción tópica y local. El término "tópico" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere al uso de un compuesto, como se describe en la presente memoria, incorporado en un vehículo farmacéutico adecuado, y aplicado en la zona de pérdida del cabello o calvicie para ejercer una acción local. Por consiguiente, esas composiciones tópicas incluyen aquellas formas farmacéuticas en las que el compuesto se aplica externamente por contacto directo con la piel a tratar. Las formas farmacéuticas convencionales para este propósito incluyen ungüentos, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, jaleas, pulverizaciones, aerosoles, y similares, y se pueden aplicar en parches o apósitos impregnados dependiendo de la parte del cuerpo a tratar. El término "ungüento" engloba formulaciones (incluyendo cremas) que tienen bases oleaginosas, solubles en agua y de tipo emulsión, por ejemplo, vaselina, lanolina, polietilenglicoles, así como sus mezclas.

Normalmente, los compuestos se pueden aplicar varias veces durante un período de tiempo sostenido por vía tópica sobre la parte del cuerpo a tratar, por ejemplo, los párpados, las cejas, la piel o el cuero cabelludo. El régimen de dosificación preferido en general supondrá una administración regular, tal como diaria, durante un período de tratamiento de al menos un mes, más preferentemente de al menos tres meses, y lo más preferentemente, de al menos seis meses.

Para un uso tópico sobre los párpados o las cejas, los compuestos activos se pueden formular en soluciones acuosas, cremas, ungüentos, o aceites que presenten una osmolaridad fisiológica aceptable mediante la adición de tampones y sales farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones pueden o pueden no contener conservantes, en función del dispensador, tales como cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorobutanol, ácidos parahidroxibenzoicos y sales fenilmercúricas tales como nitrato, cloruro, acetato, y borato, o antioxidantes, así como aditivos tales como EDTA, sorbitol, ácido bórico y similares. Además, las soluciones acuosas en particular pueden contener agentes que incrementen la viscosidad tales como polisacáridos, por ejemplo, metilcelulosa, mucopolisacáridos, por ejemplo, ácido hialurónico y sulfato de condroitina, o polialcoholes, por ejemplo, alcohol polivinílico. También se pueden emplear diversos geles y matrices de liberación lenta así como insertos oculares solubles e insolubles, por ejemplo, a base de sustancias que se forman geles *in situ*. Dependiendo de la formulación final y el compuesto a utilizar, se pueden emplear diversas cantidades del fármaco y regímenes de dosificación diferentes. Normalmente, la cantidad diaria de compuesto para el tratamiento del párpado puede ser de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg por párpado.

Para un uso tópico sobre la piel y el cuero cabelludo, el compuesto se puede formular de forma ventajosa utilizando ungüentos, cremas, linimentos o parches como vehículo del principio activo. Además, estas formulaciones pueden o pueden no contener conservantes, dependiendo del dispensador y la naturaleza de su uso. Tales conservantes incluyen los ya mencionados anteriormente, y ácido metil-, propil-, o butil-parahidroxibenzoico, betaína, clorhexidina, cloruro de benzalconio, y similares. También se pueden emplear diversas matrices para una administración de liberación lenta. Normalmente, la dosis a aplicar sobre el cuero cabelludo se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg por día, más preferentemente de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 10 mg por día, y lo más preferentemente de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1 mg por día dependiendo del compuesto y la formulación. Para alcanzar la cantidad diaria de la medicación que depende de la formulación, el compuesto se puede administrar una vez o varias veces al día con o sin antioxidantes.

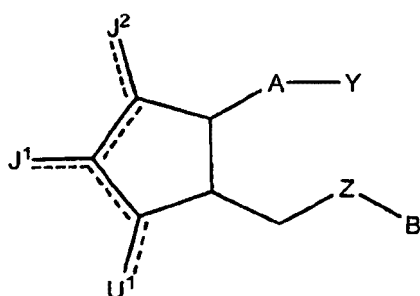
Una persona experta en la materia entiende el significado de la estereoquímica asociada a las características estructurales de la cuña rayada/cuña sólida. Por ejemplo, un libro de texto introductorio a la química orgánica (Francis A. Carey, Organic Chemistry, Nueva York: McGraw-Hill Book Company 1987, p 63) afirma que "una cuña indica un enlace que sobresale del plano del papel hacia el observador" y la cuña rayada, indicada como una "línea discontinua", "representa un enlace que se aleja del observador."

Ejemplos de compuestos

Los siguientes son ejemplos hipotéticos de compuestos útiles:

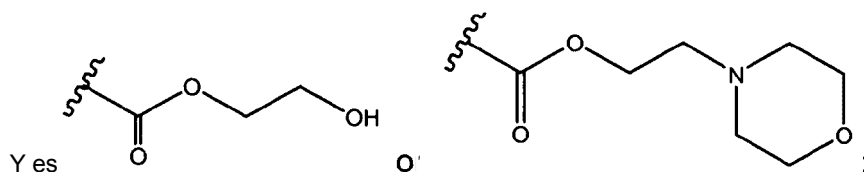
Compuesto del Ejemplo 1

Un compuesto de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en el que una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;



5 A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en las que 1 o 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos por S u O, o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ en la que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y n es 1, 2, 3, o 4, y en la que un CH_2 puede estar sustituido por S u O;

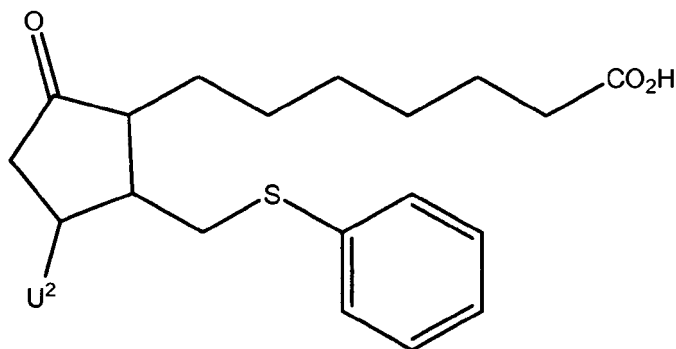
U^1 es independientemente hidrógeno, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN, u O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono;

J^1 y J^2 son independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ;

10 Z es S, SO, SO_2 , NR, NCOR o NSO_2R , en las que R es H o hidrocarbilo C_{1-6} , y

B es arilo o heteroarilo;

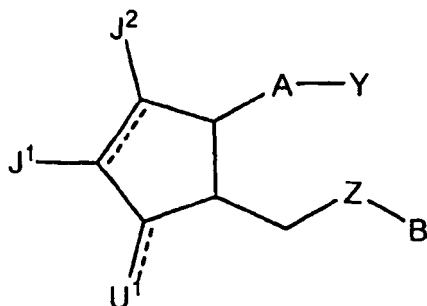
en el que dicho compuesto no es



en la que U^2 es OH o H.

15 **Compuesto del Ejemplo 2**

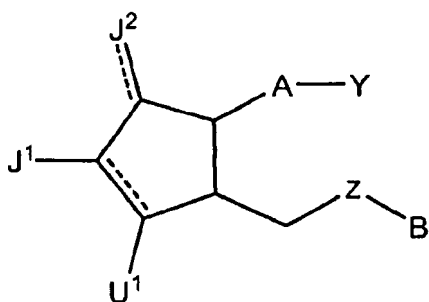
El compuesto de acuerdo con el compuesto del Ejemplo 1 de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 3

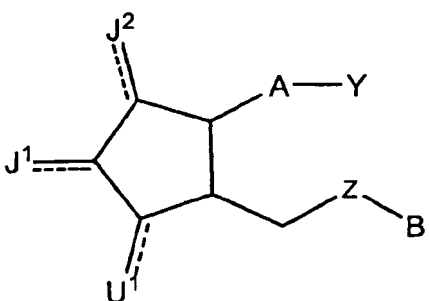
20 El compuesto de acuerdo con el compuesto del Ejemplo 1 de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 4

El compuesto de acuerdo con el compuesto del Ejemplo 1 de la fórmula



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 5

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es (3-metilfenoxi)metilo.

10 **Compuesto del Ejemplo 6**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es (4-but-2-iniloxi)metilo.

Compuesto del Ejemplo 7

15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 2-(2-etiltio)tiazol-4-ilo.

Compuesto del Ejemplo 8

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 2-(3-propil)tiazol-5-ilo.

Compuesto del Ejemplo 9

20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 3-(metoximetil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 10

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 3-(3-propil)fenilo.

25 **Compuesto del Ejemplo 11**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4, en el que A es 3-metilfenetilo.

Compuesto del Ejemplo 12

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 4-(2-etil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 13

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 4-fenilo.

Compuesto del Ejemplo 14

- 5 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 4-metoxibutilo.

Compuesto del Ejemplo 15

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.

Compuesto del Ejemplo 16

- 10 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.

Compuesto del Ejemplo 17

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.

- 15 **Compuesto del Ejemplo 18**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.

Compuesto del Ejemplo 19

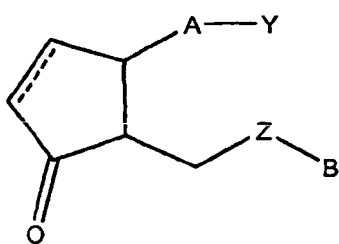
El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4, en el que A es 6-hexilo.

- 20 **Compuesto del Ejemplo 20**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 4 en el que A es (Z)-6-hex-4-enilo.

Compuesto del Ejemplo 21

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 5 a 20 que tiene la fórmula

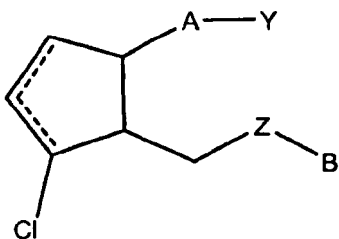


25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 22

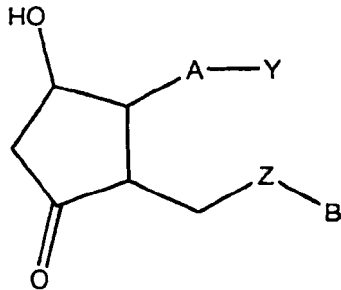
El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20 que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 23

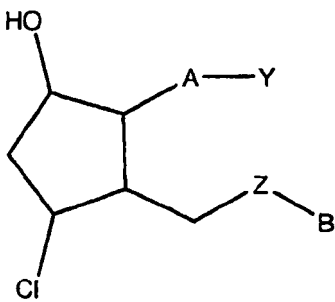
El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 20 que tiene la fórmula



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 24

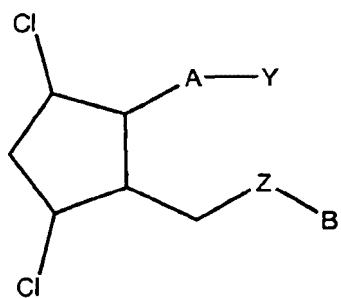
El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 20 que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 **Compuesto del Ejemplo 25**

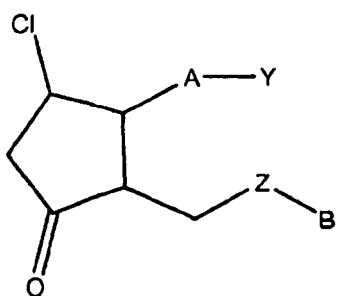
El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 20 que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 26

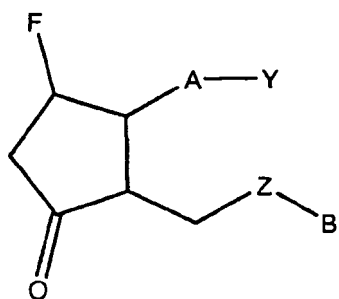
15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 20 que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 27

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 20 que tiene la fórmula

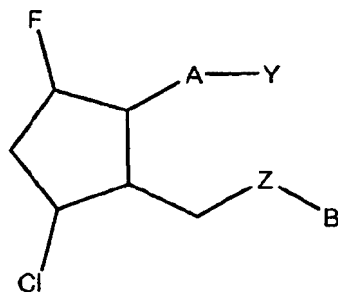


5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 28

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 4 a 20 que tiene la fórmula



10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuesto del Ejemplo 29

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U¹ es O.

Compuesto del Ejemplo 30

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U¹ es S.

15

Compuesto del Ejemplo 31

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U¹ es F.

Compuesto del Ejemplo 32

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U¹ es Cl.

Compuesto del Ejemplo 33

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U^1 es Br.

Compuesto del Ejemplo 34

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U^1 es I.

5 **Compuesto del Ejemplo 35**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U^1 es CN.

Compuesto del Ejemplo 36

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 20, en el que U^1 es O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

10 **Compuesto del Ejemplo 37**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es hidrógeno.

Compuesto del Ejemplo 38

15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es F.

Compuesto del Ejemplo 39

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es Cl.

Compuesto del Ejemplo 40

20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es Br.

Compuesto del Ejemplo 41

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es I.

25 **Compuesto del Ejemplo 42**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es O.

Compuesto del Ejemplo 43

30 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es OH.

Compuesto del Ejemplo 44

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es CN.

Compuesto del Ejemplo 45

35 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Compuesto del Ejemplo 46

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

40 **Compuesto del Ejemplo 47**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 36, en el que J^1 es CF_3 .

Compuesto del Ejemplo 48

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es hidrógeno.

Compuesto del Ejemplo 49

- 5 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es F.

Compuesto del Ejemplo 50

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es Cl.

- 10 **Compuesto del Ejemplo 51**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es Br.

Compuesto del Ejemplo 52

- 15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es I.

Compuesto del Ejemplo 53

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es O.

Compuesto del Ejemplo 54

- 20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es OH.

Compuesto del Ejemplo 55

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es CN.

- 25 **Compuesto del Ejemplo 56**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

Compuesto del Ejemplo 57

- 30 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

Compuesto del Ejemplo 58

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 29 a 47 en el que J^2 es CF_3 .

Compuesto del Ejemplo 59

- 35 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es fenilo sustituido o no sustituido.

Compuesto del Ejemplo 60

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es tienilo sustituido o no sustituido.

- 40 **Compuesto del Ejemplo 61**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es naftilo sustituido o no sustituido.

Compuesto del Ejemplo 62

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es furilo sustituido o no sustituido.

Compuesto del Ejemplo 63

- 5 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es piridinilo sustituido o no sustituido.

Compuesto del Ejemplo 64

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es benzotienilo sustituido o no sustituido.

- 10 **Compuesto del Ejemplo 65**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es indanilo sustituido o no sustituido.

Compuesto del Ejemplo 66

- 15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B es tetralonilo sustituido o no sustituido.

Compuesto del Ejemplo 67

- 20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, en el que cada sustituyente tiene uno o más de átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, u oxígeno; y en el que todos los sustituyentes tomados conjuntamente constan de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 o 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 o 3 átomos de bromo, y 0, 1, 2 o 3 átomos de oxígeno.

Compuesto del Ejemplo 68

- 25 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene un sustituyente de la fórmula $C_aH_bO_c$; en la que a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19, y c es 0, 1, 2, o 3.

Compuesto del Ejemplo 69

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.

Compuesto del Ejemplo 70

- 30 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene un sustituyente hidroxialquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y 1 o 2 restos hidroxilo.

Compuesto del Ejemplo 71

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene un sustituyente alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.

- 35 **Compuesto del Ejemplo 72**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes halógeno.

Compuesto del Ejemplo 73

- 40 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes cloro.

Compuesto del Ejemplo 74

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1 sustituyente cloro.

Compuesto del Ejemplo 75

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 2 sustituyentes cloro.

Compuesto del Ejemplo 76

- 5 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes trifluorometilo.

Compuesto del Ejemplo 77

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1, 2, o 3 sustituyentes trifluorometilo.

- 10 **Compuesto del Ejemplo 78**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 1 sustituyente trifluorometilo.

Compuesto del Ejemplo 79

- 15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene 2 sustituyentes trifluorometilo.

Compuesto del Ejemplo 80

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 58 en el que B tiene un sustituyente hidroxilo.

Compuesto del Ejemplo 81

- 20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es fenilo no sustituido.

Compuesto del Ejemplo 82

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3,5-diclorofenilo.

- 25 **Compuesto del Ejemplo 83**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3,5-di(trifluorometil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 84

- 30 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 2-clorofenilo.

Compuesto del Ejemplo 85

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-clorofenilo.

Compuesto del Ejemplo 86

- 35 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-clorofenilo.

Compuesto del Ejemplo 87

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(trifluorometil)fenilo.

- 40 **Compuesto del Ejemplo 88**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-isopropilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 89

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-*terc*-butilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 90

- 5 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-hidroxifenilo.

Compuesto del Ejemplo 91

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-metoxifenilo.

- 10 **Compuesto del Ejemplo 92**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(benzoiloxi)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 93

- 15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 2,3-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 94

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3,4-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 95

- 20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 2,4-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 96

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 2,5-dimetilfenilo.

- 25 **Compuesto del Ejemplo 97**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3,5-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 98

- 30 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 2,6-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 99

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(hidroximetil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 100

- 35 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(1-hidroxietil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 101

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(1-hidroximetilpropil)fenilo.

- 40 **Compuesto del Ejemplo 102**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 2-(hidroximetil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 103

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 104

- 5 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-(metoximetil)-3,5-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 105

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(1-hidroxibutil)fenilo.

- 10 **Compuesto del Ejemplo 106**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-(1-metoxibutil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 107

- 15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-(1-hidroxibutil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 108

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-(2-hidroxietil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 109

- 20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(2-hidroxietil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 110

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 2-(2-hidroxietil)fenilo.

- 25 **Compuesto del Ejemplo 111**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilfenilo.

Compuesto del Ejemplo 112

- 30 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(1-hidroxi-hexil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 113

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(acetoximetil)-5-clorofenilo.

Compuesto del Ejemplo 114

- 35 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo.

Compuesto del Ejemplo 115

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 1-hidroxio-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo.

- 40 **Compuesto del Ejemplo 116**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 5-hidroxio-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo.

Compuesto del Ejemplo 117

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 3-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 118

- 5 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo.

Compuesto del Ejemplo 119

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es naftalen-2-ilo.

- 10 **Compuesto del Ejemplo 120**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es naftalen-1-ilo.

Compuesto del Ejemplo 121

- 15 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos de 1 a 59 en el que B es 4-cloronaftalen-1-ilo.

Compuesto del Ejemplo 122

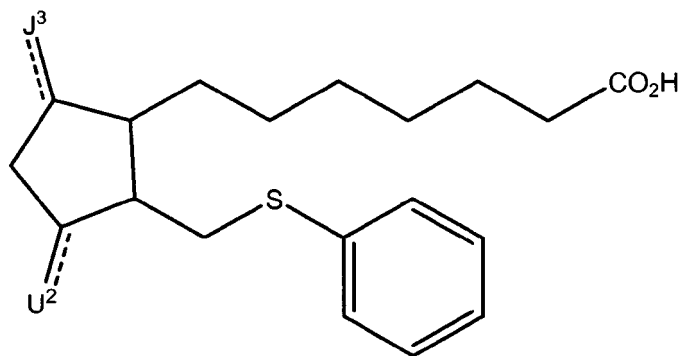
El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 37 a 121, en el que U¹ es hidrógeno.

Compuesto del Ejemplo 123

- 20 El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1, 5 a 20, y 37 a 121, en el que U¹ es OH.

Compuesto del Ejemplo 124

El compuesto de acuerdo con el compuesto del Ejemplo 1 en el que dicho compuesto no es



- 25 en la que J³ es O u OH y U² es OH o H.

Compuesto del Ejemplo 125

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 123 en el que Z es S.

Compuesto del Ejemplo 126

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 123 en el que Z es NH.

- 30 **Compuesto del Ejemplo 127**

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 123 en el que Z es NCH₃.

Compuesto del Ejemplo 128

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 123 en el que Z es SO.

Compuesto del Ejemplo 129

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 123 en el que Z es SO₂.

5 Compuesto del Ejemplo 130

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 123 en el que Z es NSO₂CH₃.

Compuesto del Ejemplo 131

El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 123 en el que Z es NCOCH₃.

Ejemplo de Composición

- 10 Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131, en la que dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

Ejemplos de Medicamentos

Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

- 15 Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la calvicie en una persona.

Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131 en la fabricación de un medicamento para la estimulación del crecimiento del cabello en una persona.

- 20 Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131 en la fabricación de un medicamento para la estimulación de la conversión de pelo velloso en pelo terminal en una persona.

Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131, en el que dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

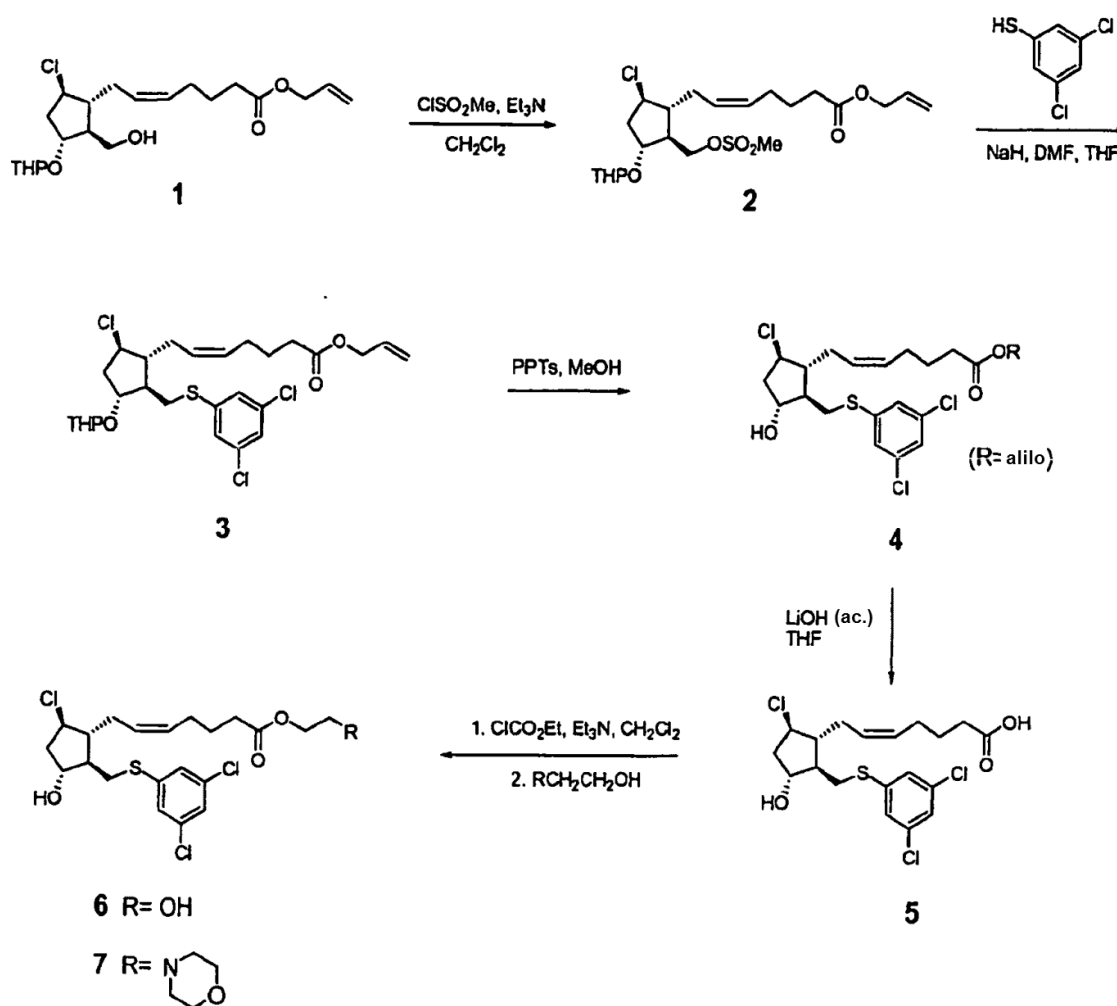
Ejemplo de Método

- 25 Un método que comprende la administración de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131 a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

Ejemplo de Kit

Un kit que comprende una composición que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los compuestos de los ejemplos 1 a 131, un contenedor, e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

- 30 "Tratamiento", "tratar", o cualquier otra forma de estas palabras, como se usa en la presente memoria está previsto que signifique el uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad en el hombre u otros animales.

Métodos sintéticos**Ejemplo sintético 1**

Etapla 1. Mesilación de **1** para dar **2**

- 5 Se añadieron secuencialmente trietilamina (26 μl , 0,19 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (12 μl , 0,15 mmol) a una solución del éster alílico del ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-hidroxiimetil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-hept-5-enoico (**1**, véase la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006, ahora: patente de EE.UU. N° 7.323.531/EE.UU. N° 7.405.240; 50 mg, 0,125 mmol) en CH_2Cl_2 (1,25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el mesilato en bruto **2** que se utilizó sin purificación adicional.

Etapla 2. Reacción de **2** para dar el tiol **3**

- 15 Se añadió una solución de 3,5-diclorobenzenotiol (78 mg, 0,44 mmol) en DMF (3 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (60% en peso en aceite, 17 mg, 0,43 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió una solución del mesilato **2** (en bruto, ~0,125 mmol) en THF (1,2 ml). Después de 1 h, la mezcla de reacción se calentó a 35 °C. Después de 18 h a 35 °C, la mezcla de reacción se repartió entre HCl acuoso (0,1 N, 20 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con H_2O (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% \rightarrow 100% de EtOAc) produjo 20 mg (29% en dos etapas) del tiol **3**.
- 20

Etapa 3. Desprotección de **3** para dar **4**

Se añadió *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTs, 1 mg, 0,004 mmol) a una solución de **3** (20 mg, 0,035 mmol) en metanol (0,35 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 40 °C durante toda la noche a continuación se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) produjo 11 mg (65%) del alcohol **4**.

Etapa 4. Saponificación de **4** para dar **5**

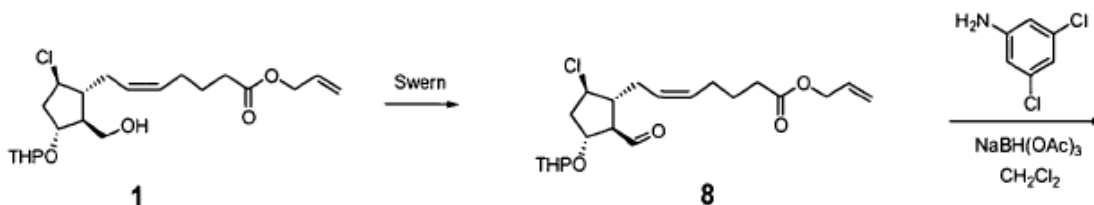
Se añadió hidróxido de litio (92 µl de una solución acuosa 1,0 M, 0,092 mmol) a una solución del éster **4** (11 mg, 0,023 mmol) en THF (0,1 ml). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre HCl acuoso (0,1 N, 5 ml) y EtOAc (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 8 mg (79%) del compuesto (**5**).

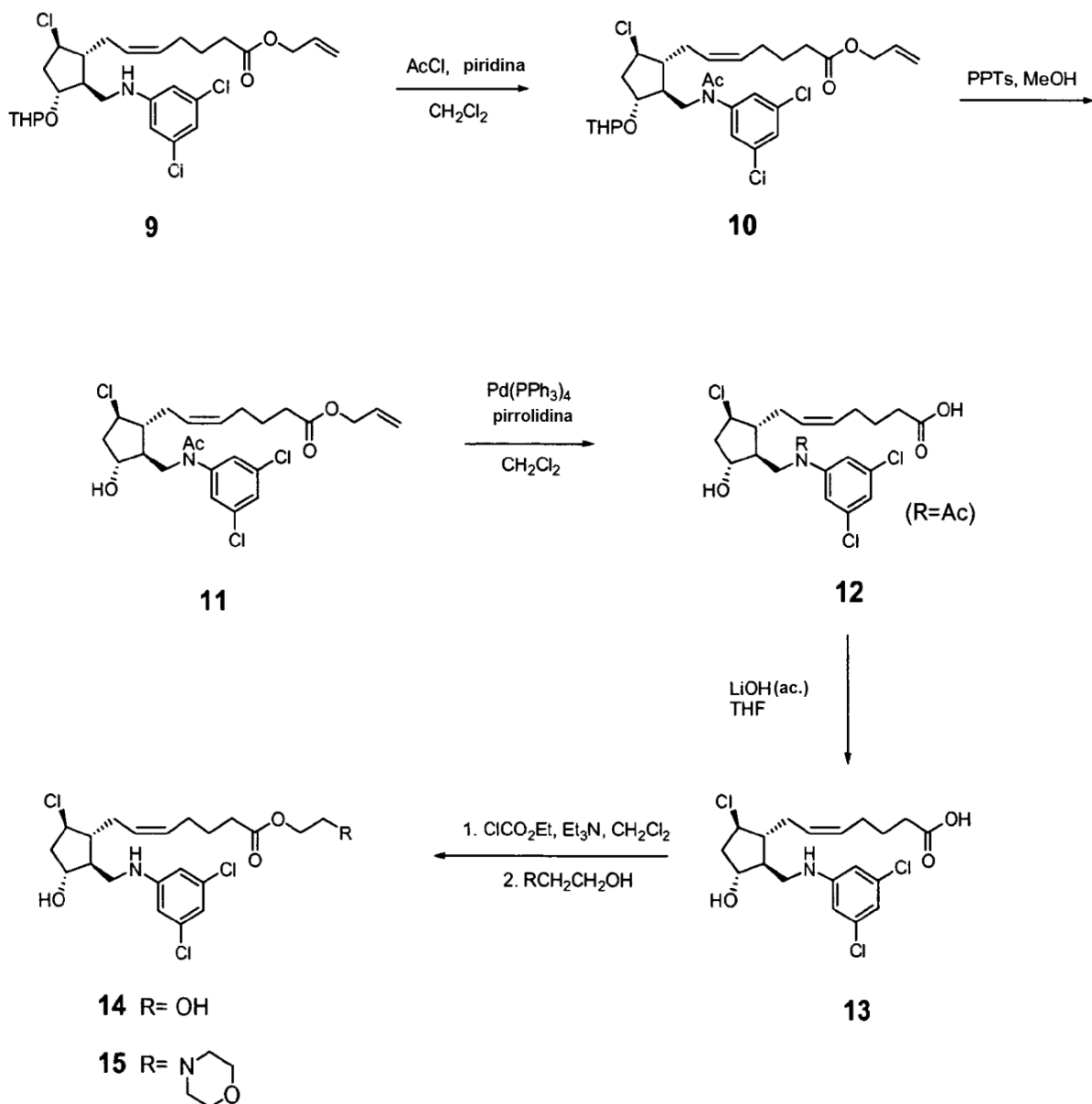
Etapa 5. Conversión de **5** a **6**

Se añadieron secuencialmente trietilamina y cloroformiato de etilo a una solución del compuesto **5** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y etilenglicol. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N y a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de CH₃OH/CH₂Cl₂) proporciona el compuesto **6**.

20 Conversión de **5** a **7**

Se añadieron secuencialmente trietilamina y cloroformiato de etilo a una solución del compuesto **5** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y 4-(2-hidroxietil)-morfina. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N y a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de CH₃OH/CH₂Cl₂) proporciona el compuesto **7**.





Ejemplo sintético 2

Etapa 1. Oxidación de **1** para dar **8**

5 Se añadió DMSO (47 μl , 0,66 mmol) a una solución de cloruro de oxalilo (26 μl , 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (0,25 ml) a -78 °C. Después de 15 min, se añadió una solución del alcohol **1** (125 mg, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (enjuague de 0,5 ml + 0,5 ml). Después de 15 minutos se añadió trietilamina (272 μl , 1,95 mmol) a -78 °C, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en

10 bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 90 mg (72%) del aldehído **8**.

Etapa 2. Aminación reductora para dar **9**

15 Se añadió 3,5-dicloroanilina (57 mg, 0,35 mmol) a una solución del aldehído **8** (90 mg, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (1,75 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg, 0,35 mmol). Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo

en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) produjo 120 mg de una mezcla inseparable del producto deseado **9** y 3,5-dicloroanilina que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3. Acilación de **9** para dar **10**

- 5 Se añadieron secuencialmente piridina (17 µl, 0,21 mmol) y cloruro de acetilo (14 µl, 0,20 mmol) a una solución de la amina **9** impura (~32 mg, ~0,059 mmol) en CH₂Cl₂ (0,1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío.
- 10 La purificación del residuo en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) produjo 22 mg (64%) del acetato **10**.

Etapa 4. Desprotección de **10** para dar **11**

- 15 Se añadió PPTs (1 mg, 0,004 mmol) a una solución de **10** (22 mg, 0,037 mmol) en metanol (0,38 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 40 °C durante toda la noche, y a continuación se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) produjo 19 mg (cuantitativo) del alcohol **11**.

Etapa 5. Desprotección de **11** para dar **12**

- 20 Se añadió pirrolidina (3 µl, 0,036 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (0) (2 mg, 0,0017 mmol) a una solución del éster alílico **11** (19 mg, 0,038 mmol) en CH₂Cl₂ (0,4 ml). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre HCl acuoso (1 N, 5 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida sobre 4 g de gel de sílice (2x, 10% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 5 mg (29%) del compuesto **12**.

Ejemplo sintético 3

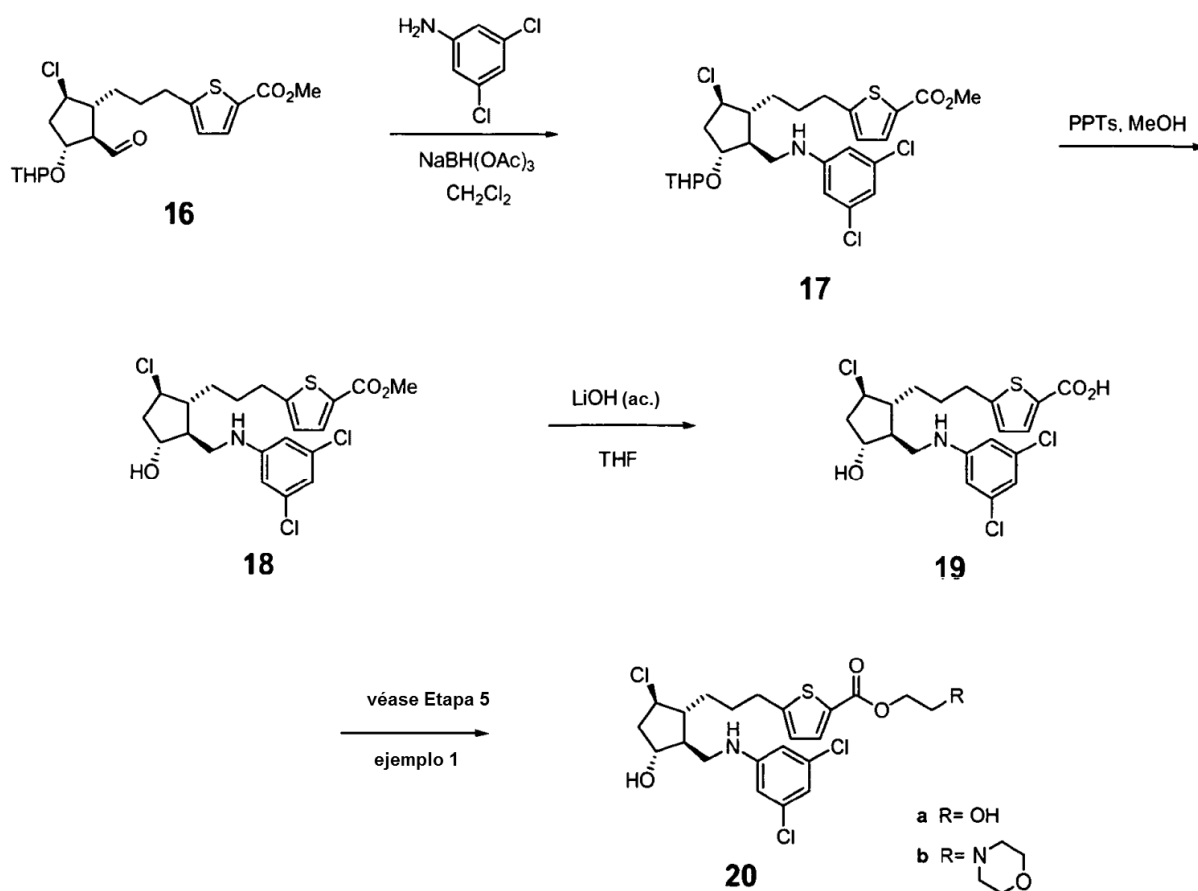
- 25 Etapa 6. Se añadió hidróxido de litio (21 µl de una solución acuosa 1,0 M, 0,021 mmol) a una solución del acetato **12** (2 mg, 0,004 mmol) en THF (0,2 ml). Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre HCl acuoso (1,0 N, 2 ml) y EtOAc (2 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1 mg (55%) del compuesto **13**.

30 Etapa 7A. Conversión de **13** a **14**

- 35 Se añadieron secuencialmente trietilamina y cloroformiato de etilo a una solución del compuesto **13** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y etilenglicol. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N y a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de CH₃OH/CH₂Cl₂) proporciona el compuesto **14**.

Etapa 7B. Conversión de **13** al **15**

- 40 Se añadieron secuencialmente trietilamina y cloroformiato de etilo a una solución del compuesto **13** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y 4-(2-hidroxietil)-morfina. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y CH₂Cl₂. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N y a continuación se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (10% de CH₃OH/CH₂Cl₂) proporciona el compuesto **15**.



Ejemplo sintético 4

Etapas 1. Aminación reductora para dar **17**

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0,62 mmol) en una porción a una solución de 3,5-dicloroanilina (101 mg, 0,63 mmol) y se añadió a una solución del aldehído **16** (véase la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/947.904, presentada el 3 de julio 2007, 130 mg, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (3,1 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre 12 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) produjo 100 mg (57%) del producto deseado **17**.

Etapas 4. Desprotección de **17** para dar **18**

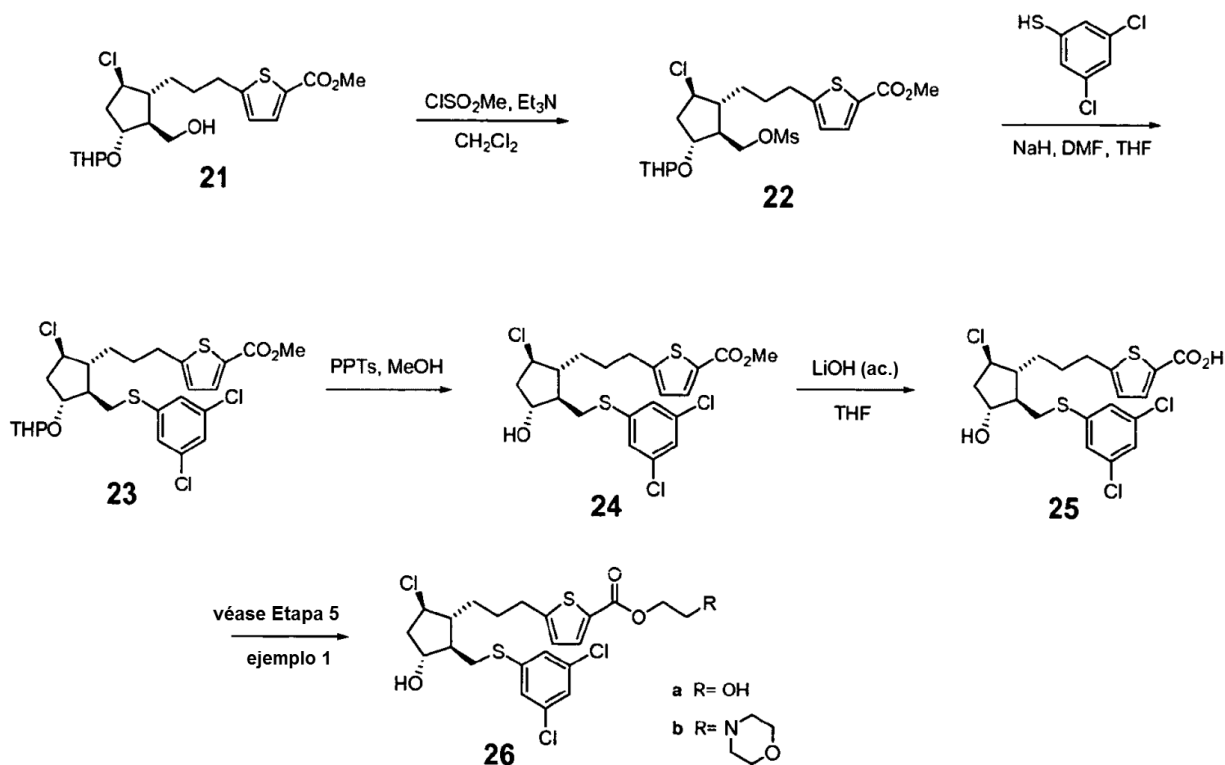
Se añadió PPTs (1 mg, 0,004 mmol) a una solución de **17** (30 mg, 0,053 mmol) en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 40 °C durante 18 h, a continuación se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) produjo 20 mg (78%) del alcohol **18**.

Etapas 5. Saponificación de **18** para dar **19**

Se añadió hidróxido de litio (0,20 ml de una solución acuosa 1,0 M, 0,20 mmol) a una solución del éster **18** (20 mg, 0,042 mmol) en THF (0,2 ml). Después de agitar a 40 °C durante 18 h, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre HCl acuoso (0,1 N, 5 ml) y EtOAc (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) produjo 4 mg (21%) del compuesto **19**.

Etapas 6. Compuestos **20a** y **20b**

Los compuestos **20a** y **20b** se prepararon a partir del compuesto **19** de acuerdo con la Etapa 5 del Ejemplo 1.



Ejemplo sintético 5

Etapa 1. Mesilación de **21** para dar **22**

5 Se añadieron secuencialmente trietilamina (25 μl , 0,18 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (11 l, 0,14 mmol) a una solución del alcohol **21** (véase la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 11/764.929 presentada el 19 de junio 2007, 50 mg, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el mesilato en bruto **22** que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2. Reacción de **22** para dar el tiol **23**

15 Se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite, 17 mg, 0,42 mmol) a una solución de 3,5-diclorobenzenotiol (75 mg, 0,42 mmol) en DMF (4 ml) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió una solución del mesilato **17** (en bruto, ~0,12 mmol) en THF (1,2 ml) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 18 h a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre 12 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% \rightarrow 100% de EtOAc) produjo 10 mg (14% en dos etapas) del tiol **23**.

Etapa 3. Desprotección de **23** para dar **24**

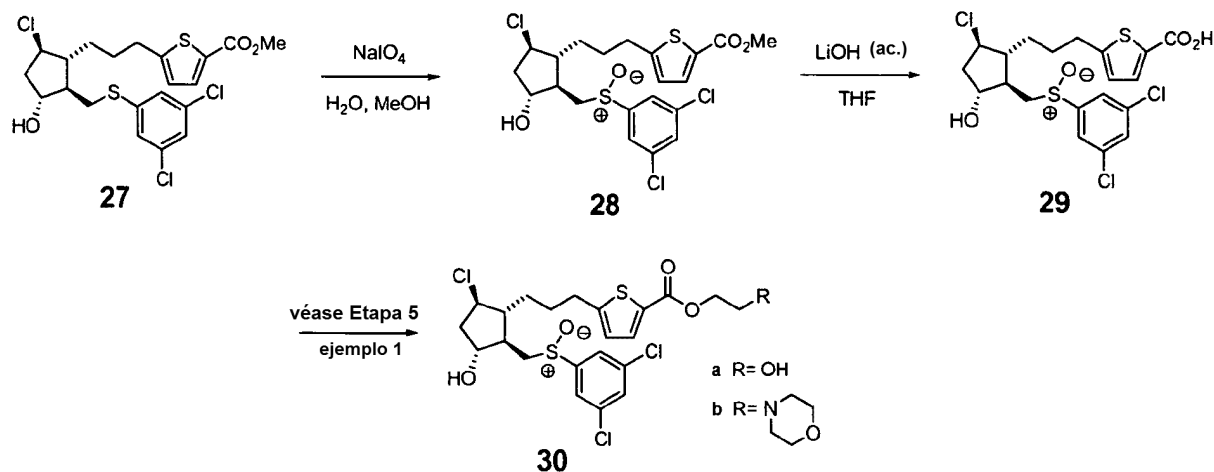
Se añadió PPTs (4,3 mg, 0,017 mmol) a una solución de **23** (10 mg, 0,017 mmol) en metanol (0,17 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 40 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% \rightarrow 100% de EtOAc) dio 8 mg (94%) del alcohol **24**.

Etapa 4. Saponificación de **24** para dar **25**

De acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4, Etapa 5, el éster **19** (8 mg, 0,016 mmol) se convirtió en 6 mg (77%) del compuesto **25**.

Etapa 5. Compuestos **26a** y **26b**

Los compuestos **26a** y **26b** se prepararon a partir del compuesto **25** de acuerdo con la Etapa 5 del Ejemplo 1.

**Ejemplo sintético 6**5 Etapa 1. Oxidación de **27** para dar **28**

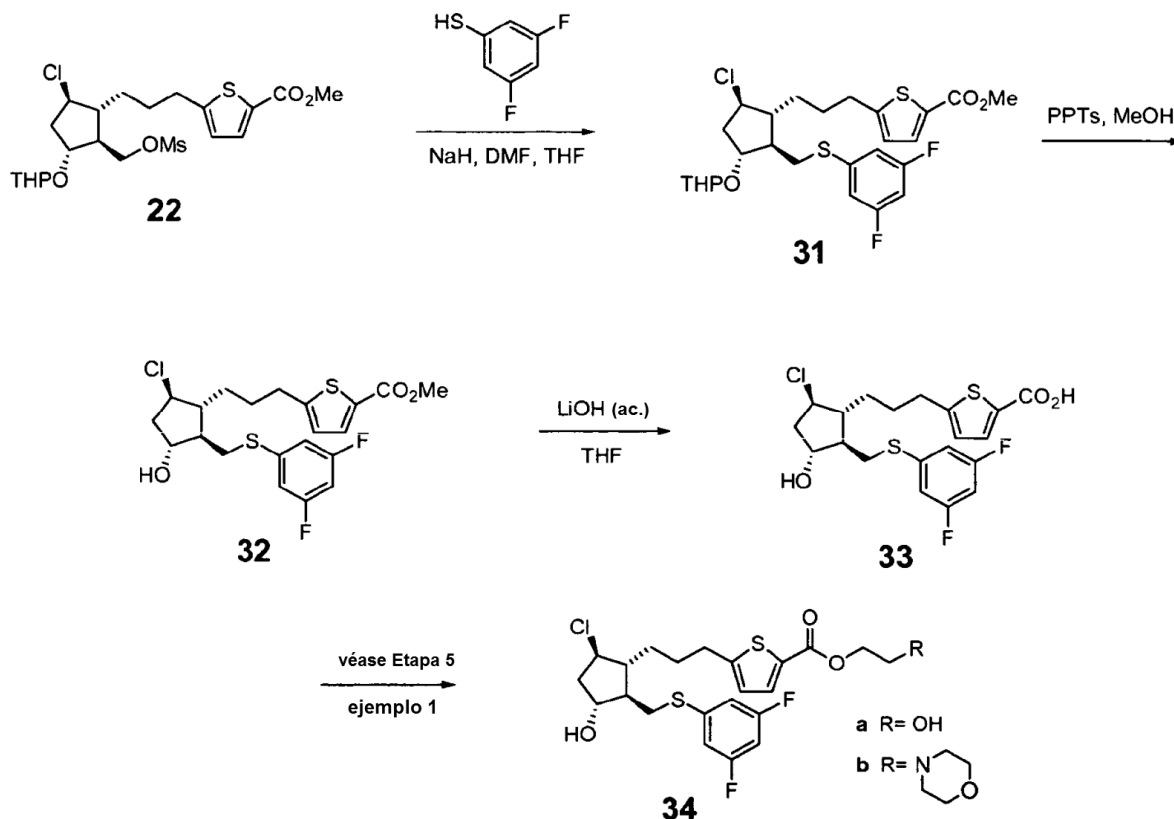
Se añadió una solución de peryodato de sodio (9 mg, 0,042 mmol) en agua (0,2 ml) a una solución del tiol **27** (10 mg, 0,020 mmol) en MeOH (0,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la mezcla de reacción se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía en capa fina preparativa sobre 4 g de gel de sílice (10% de MeOH/CH₂Cl₂) dio 3 mg (29%) del sulfóxido **28**.

10 Etapa 2. Saponificación de **28** para dar **29**

Se añadió hidróxido de litio (0,05 ml de una solución acuosa 1,0 M, 0,05 mmol) a una solución del éster **28** (3 mg, 0,0059 mmol) en THF (0,05 ml) en un vial de un dracma y el vial se tapó con un tapón de rosca. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 días, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (1,0 N, 1 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía en capa fina preparativa sobre 4 g de gel de sílice (10% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 1 mg (34%) del compuesto **29**.

Etapa 3. Compuestos **30a** y **30b**

Los compuestos **30a** y **30b** se prepararon a partir del compuesto **29** de acuerdo con la Etapa 5 del Ejemplo 1.



Ejemplo sintético 7

Etapas 1. Reacción de **22** para dar el tiol **31**

Se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite, 115 mg, 2,88 mmol) a una solución de 3,5-difluorobenzenotiol (421 mg, 2,88 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió una solución del mesilato **22** (en bruto, preparado a partir de **21** (300 mg, 0,72 mmol) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 5, Etapa 1, ~0,72 mmol) en THF (7,2 ml) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 3 días a 40 °C, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre HCl acuoso (1,0 N, 10 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el tiol en bruto **31** que se usó sin purificación adicional.

Etapas 2. Desprotección de **31** para dar **32**

Se añadió PPTs (18 mg, 0,072 mmol) a una solución del tiol **31** (en bruto, ~0,72 mmol) en metanol (24 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución se calentó a 40 °C durante toda la noche, a continuación se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo en bruto por cromatografía sobre 12 g de gel de sílice (gradiente de hexano al 100% → 100% de EtOAc) proporcionó 7 mg (2%) del alcohol puro **32** y 125 mg de **32** contaminado con una impureza.

Etapas 3. Saponificación de **32** para dar **33**

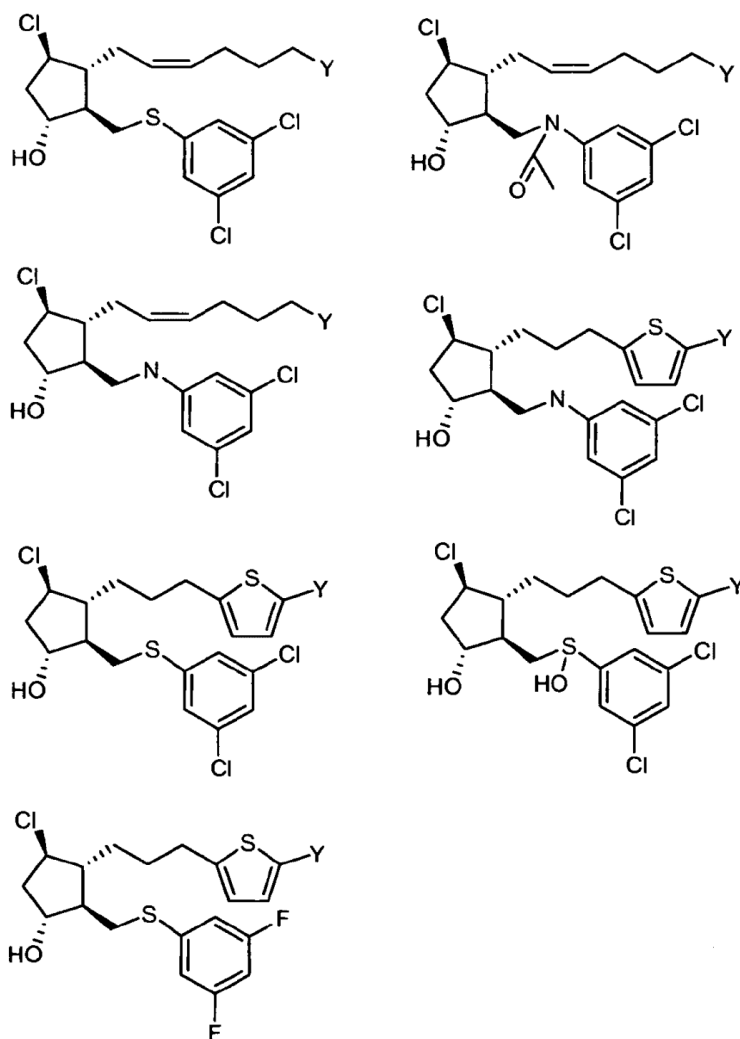
El éster **32** (7 mg, 0,015 mmol) se convirtió en 4 mg (59%) de compuesto **33** de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 4, Etapa 5, con las siguientes modificaciones: la extracción se realizó con CH₂Cl₂ en lugar de EtOAc y el gradiente de la cromatografía fue de CH₂Cl₂ → 10% de MeOH/CH₂Cl₂.

Etapas 4. Compuestos **34a** y **34b**

Los compuestos **34a** y **34b** se prepararon a partir del compuesto **33** según la Etapa 5 del Ejemplo 1.

La cadena α A se puede modificar o variar siguiendo o adaptando los procedimientos encontrados en la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/805.285, ahora patente de EE.UU. 7.429.669, en la que se utiliza un análogo de la lactona de Corey como precursor de una reacción de Wittig para instalar todos los átomos de la cadena α; otras reacciones de Wittig y la preparación de los fosfonatos necesarios se describen por Collect. Czech. Chem. Commun. **1994**, 58, 138-148, y Collect. Czech. Chem. Commun. **1994**, 59, 2533-2544. De forma alternativa, el

- 5 compuesto intermedio análogo a la lactona de Corey se puede reducir al alcohol primario correspondiente, que a continuación se puede manipular por métodos conocidos en la materia para compuestos que portan un heteroátomo en el 5° (mediante alquilación del alcohol o del tiol derivado), 4° (mediante el alargamiento de la cadena en un átomo (por ejemplo, mediante su homologación a través del aldehído correspondiente)) o 6° átomo (mediante el acortamiento de la cadena en un átomo (por ejemplo, por ozonólisis de un enol-éter derivado del aldehído correspondiente)) del término ácido.
- Siguiendo o adaptando los procedimientos encontrados en los siguientes documentos se pueden obtener sustituyentes J¹, J², y U¹ diferentes:
- La Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/805.285 (ahora: US 7.429.669);
- 10 La Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/746.391, presentada el 4 de mayo de 2006 (ahora: US 7.491.844);
- La Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/744.236 presentada el 4 de abril de 2006;
- La Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/746.386 presentada el 4 de mayo de 2006 (ahora: US 7.439.372); y
- 15 La Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 60/747.835, presentada el 22 de mayo 2006 (ahora: US 7.547.727).
- Los análogos de 3,5-dicloroanilina se pueden obtener por vía comercial, o se pueden preparar a partir de los compuestos de nitroarilo disponibles en el mercado por reducción. Otras aminas aromáticas (o heteroaromáticas) se pueden preparar a partir del aril- (o heteroaril-) haluro o sulfonato correspondiente mediante el uso de benzofenona imina y siguiendo o adaptando los procedimientos descritos por Buchwald, y col. (por ejemplo, J. Org. Chem. 2006, 20 71, 430-433 y Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6367-6370). De forma alternativa, el resto hidroximetilo intermedio (en compuestos tales como 1 y sus análogos) se puede convertir en la amina primaria correspondiente, por ejemplo, a través de un intermedio sulfonato que se hace reaccionar con azida de sodio, seguido por reducción a una amina primaria. Esta amina a continuación se puede arilar (o heteroarilar) mediante el procedimiento de Buchwald descrito anteriormente.
- 25 Los análogos de 3,5-diclorobencenotiol se pueden obtener por vía comercial. Otros sulfuros aromáticos (o heteroaromáticos) se pueden preparar a partir del aril- (o heteroaril-) haluro o sulfonato correspondiente y un análogo de silil-SH o alquil-SH (seguido de desililación o desalquilación para revelar el tiol requerido) siguiendo o adaptando los procedimientos descritos por Buchwald (por ejemplo, Tetrahedron 2004, 60, 7397-7403) y Hartwig (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2180-2181). De forma alternativa, la sustitución nucleófila aromática de NaSH con un haluro de arilo o heteroarilo apropiado se puede conseguir adaptando los métodos conocidos en la materia (por ejemplo, véase Peach, en Patai, "The Chemistry of the Thiol Group", pt. 2, pp 735-744, Wiley, Nueva York, 1974). En otro enfoque alternativo, el resto hidroximetilo intermedio (en compuestos tales como 1 y sus análogos) se puede convertir en el tiol correspondiente (por ejemplo, a través de un intermedio sulfonato que se hace reaccionar con tioacetato de sodio, seguido por desalquilación). Este tiol a continuación se puede arilar (o heteroarilar) sobre el azufre usando un aril- (o heteroaril-) haluro o sulfonato apropiado (véase las referencias de Buchwald y Hartwig anteriores).
- 30 La oxidación del átomo de azufre al sulfóxido o al análogo sulfona se puede conseguir fácilmente por métodos conocidos en la materia.
- 40 Los siguientes compuestos pueden ser útiles de acuerdo con la presente descripción.



Se cree que los compuestos descritos en la presente memoria son selectivos para los agonistas de la prostaglandina EP₂, y por tanto son útiles para el tratamiento del glaucoma, la hipertensión ocular, y otras enfermedades o afecciones.

5 Ejemplos de tratamiento

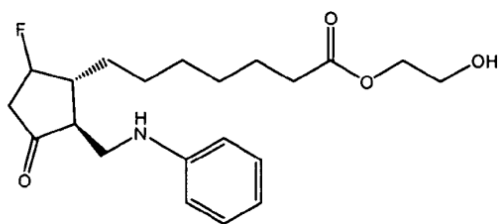
Los siguientes son ejemplos hipotéticos que demuestran cómo se puede tratar a una persona con los compuestos descritos en la presente memoria.

10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H1** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

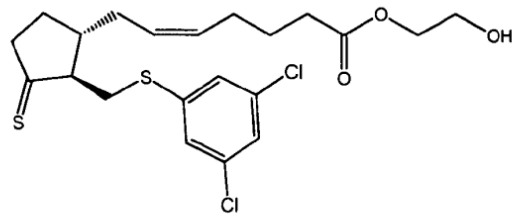
15 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H2** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H3** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

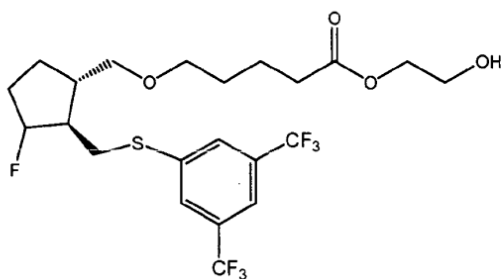
20 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H4** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene



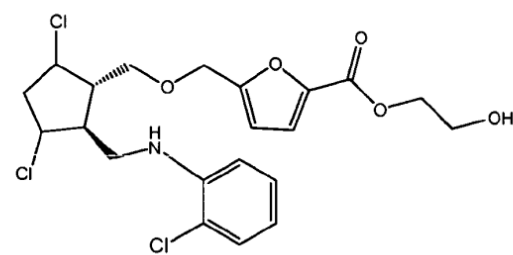
H1



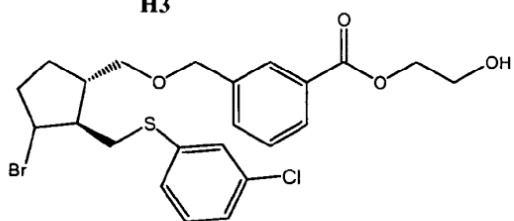
H2



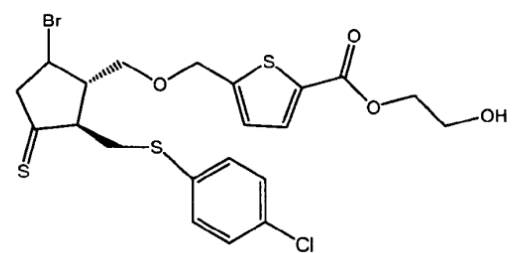
H3



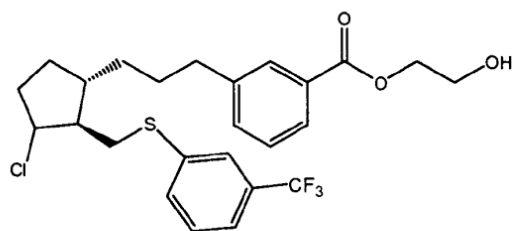
H4



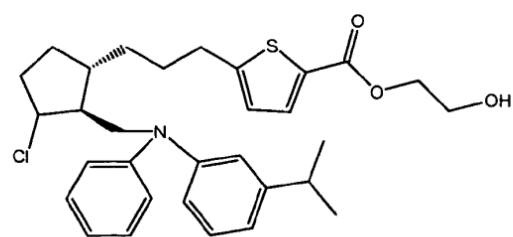
H5



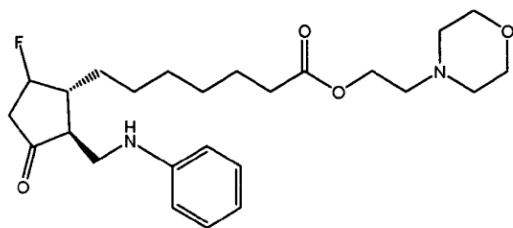
H6



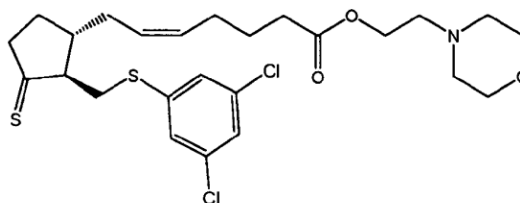
H7



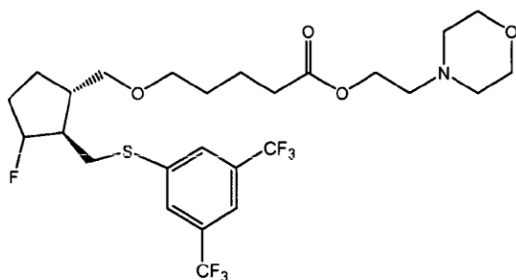
H8



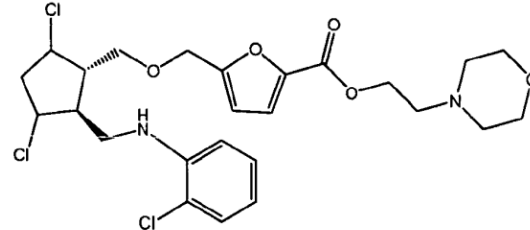
H9



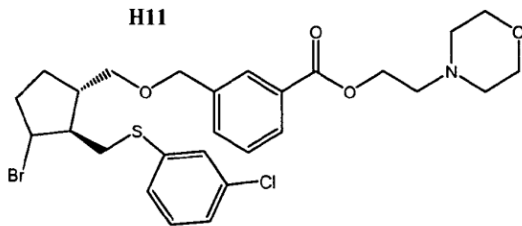
H10



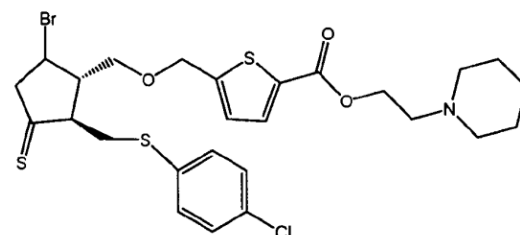
H11



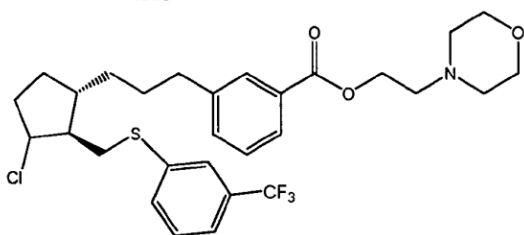
H12



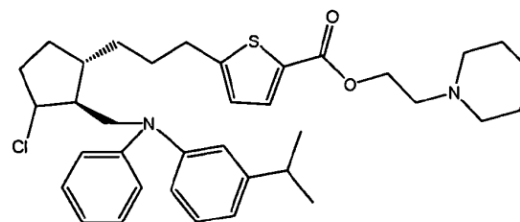
H13



H14



H15

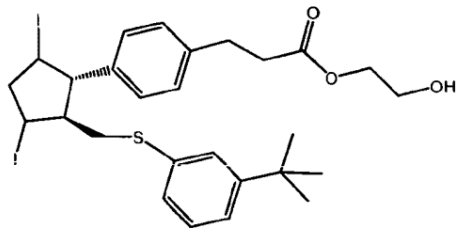


H16

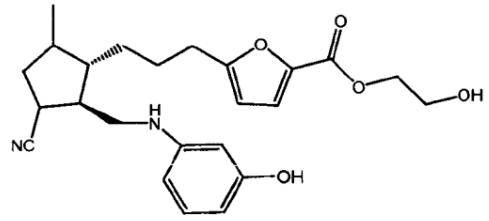
5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H17** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H18** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

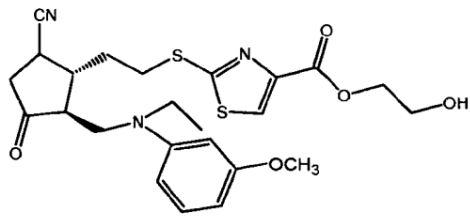
10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H19** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene



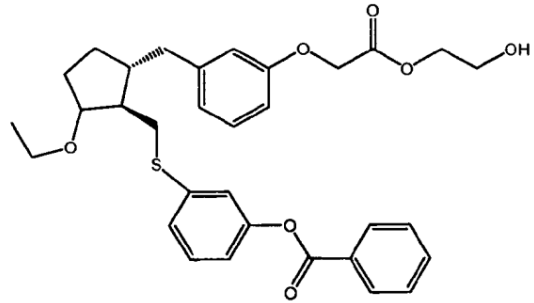
H17



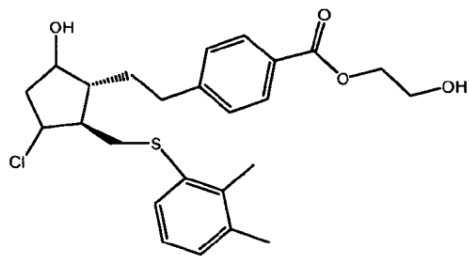
H18



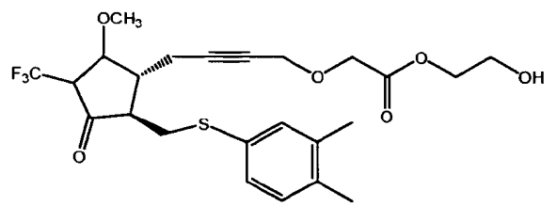
H19



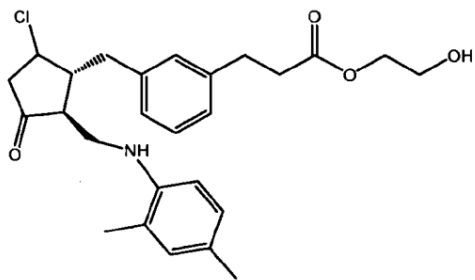
H20



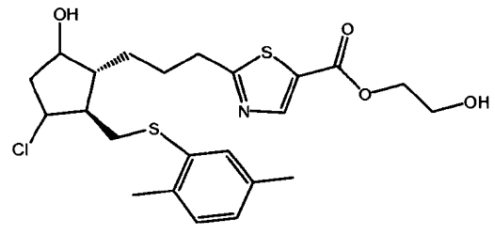
H21



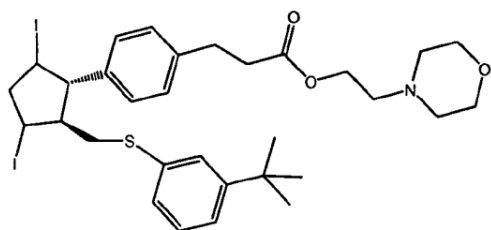
H22



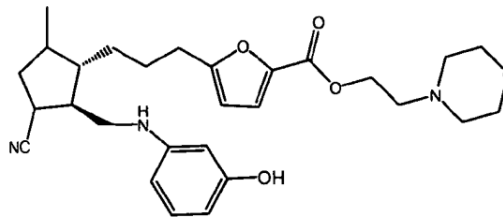
H23



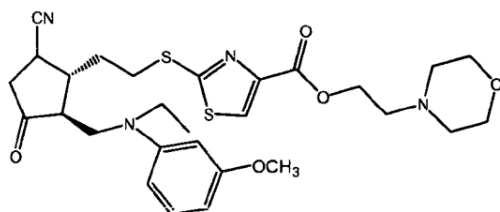
H24



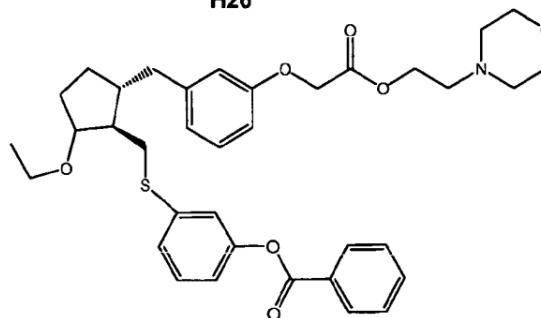
H25



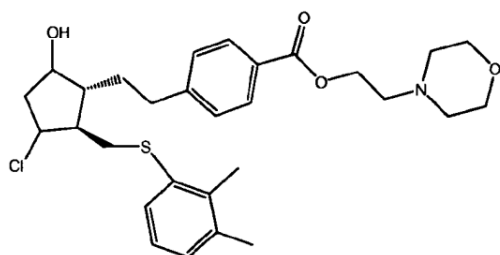
H26



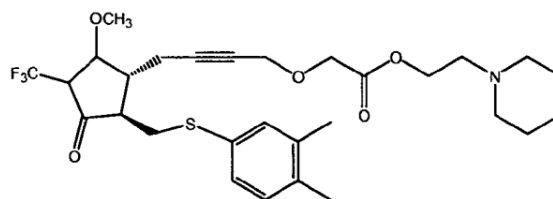
H27



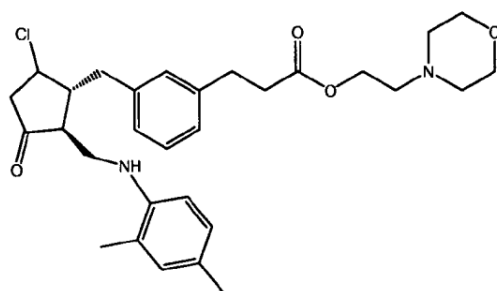
H28



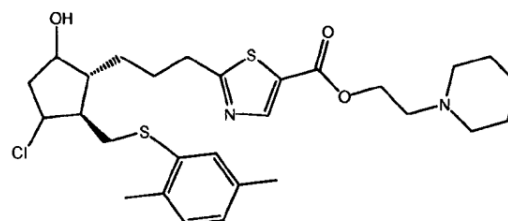
H29



H30



H31



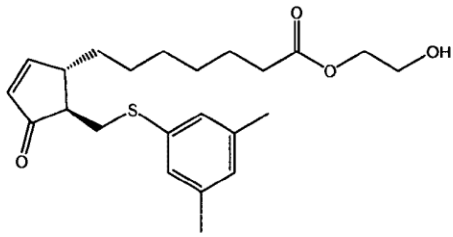
H32

5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H33** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

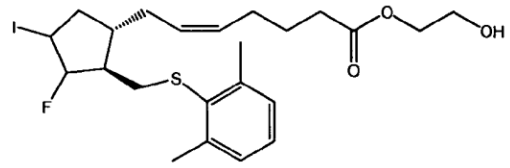
Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H34** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H35** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

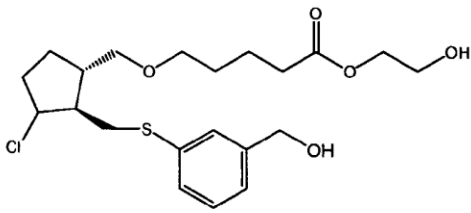
15 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H36** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de



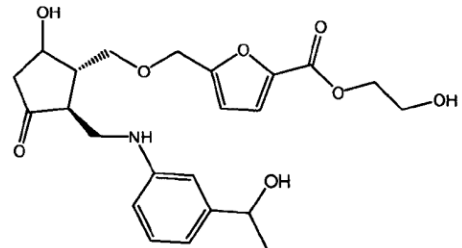
H33



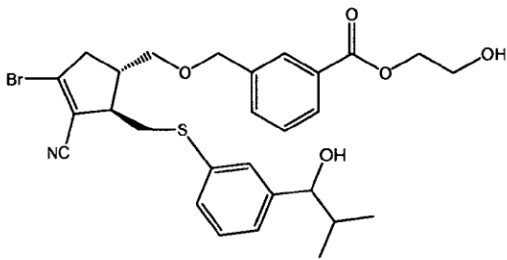
H34



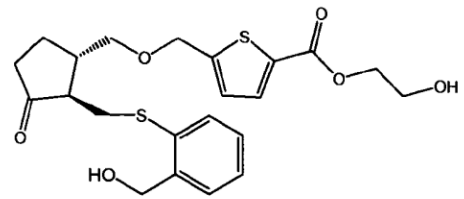
H35



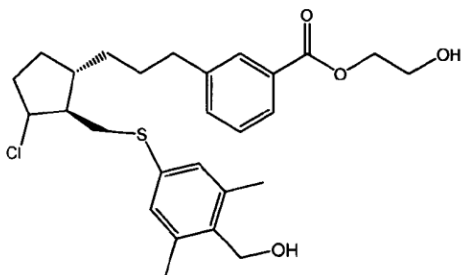
H36



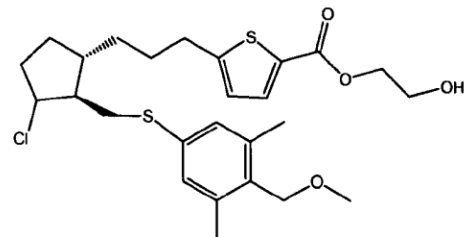
H37



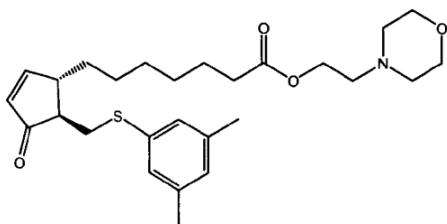
H38



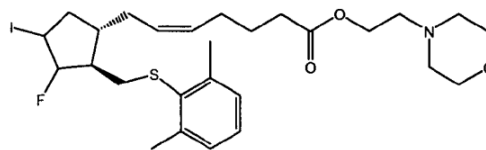
H39



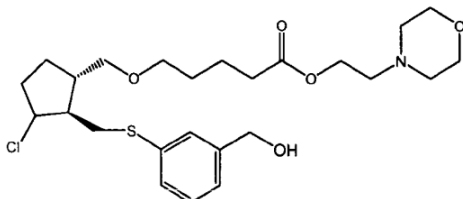
H40



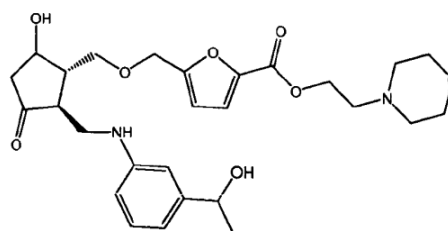
H41



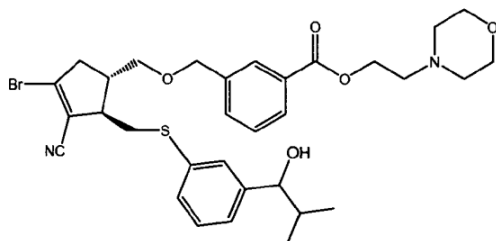
H42



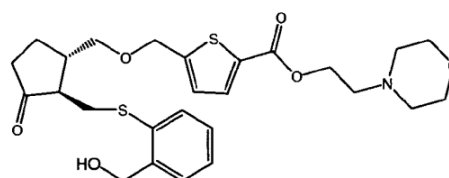
H43



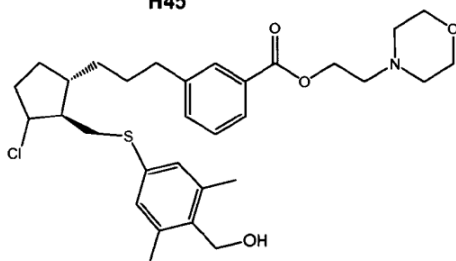
H44



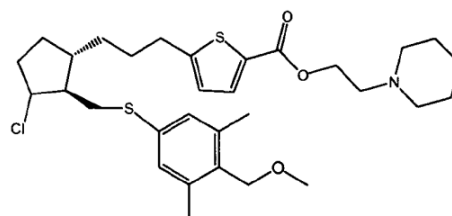
H45



H46



H47



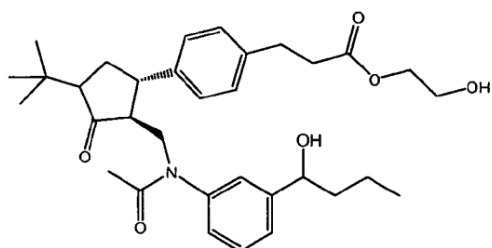
H48

5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H49** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

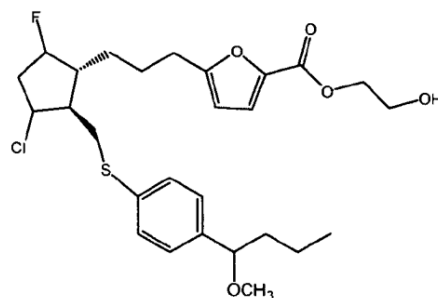
Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H50** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H51** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

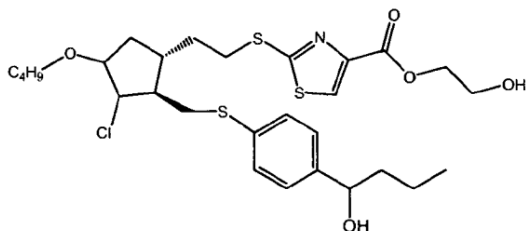
15 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H52** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene



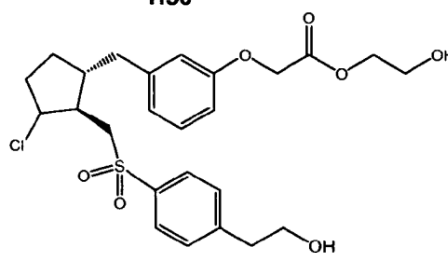
H49



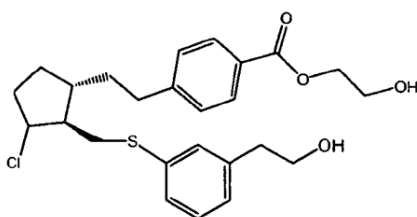
H50



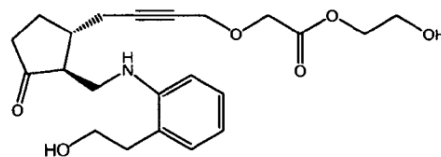
H51



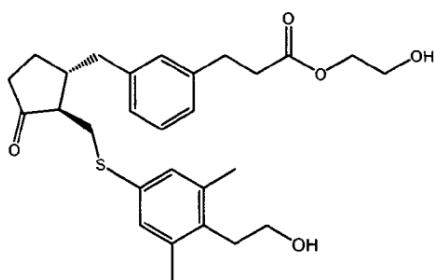
H52



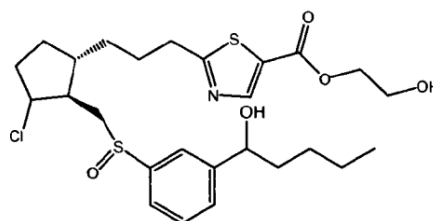
H53



H54



H55



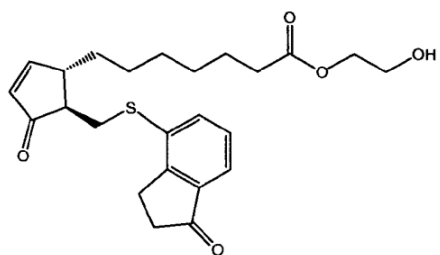
H56

5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H65** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

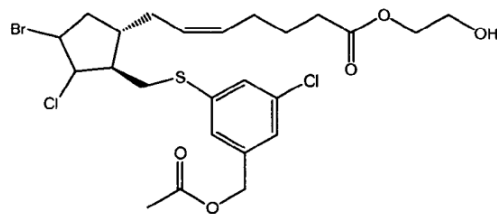
Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H66** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H67** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

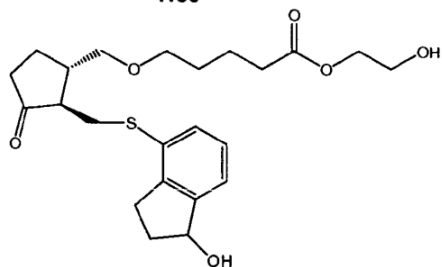
15 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H68** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de



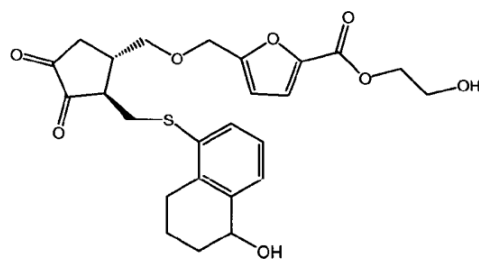
H65



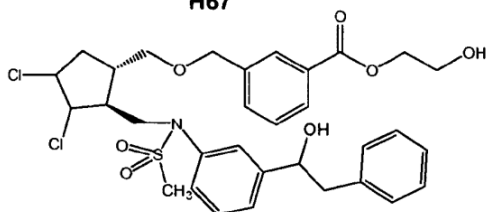
H66



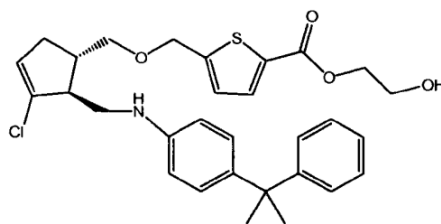
H67



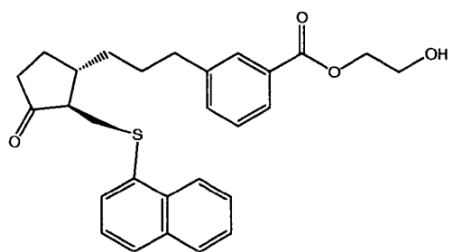
H68



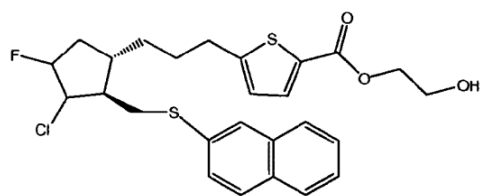
H69



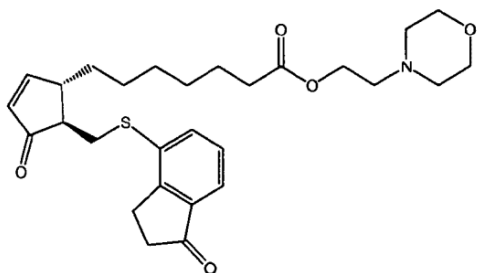
H70



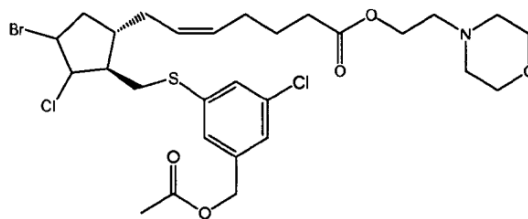
H71



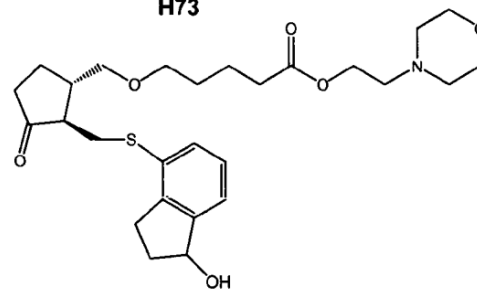
H72



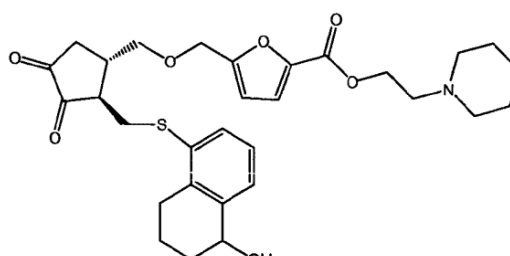
H73



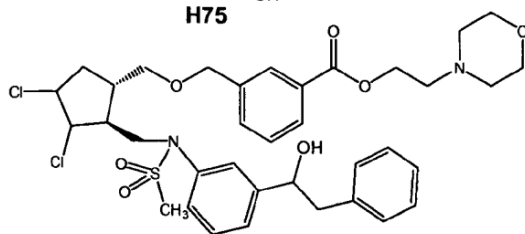
H74



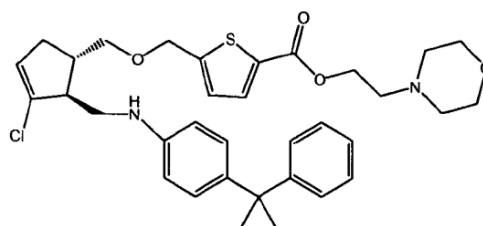
H75



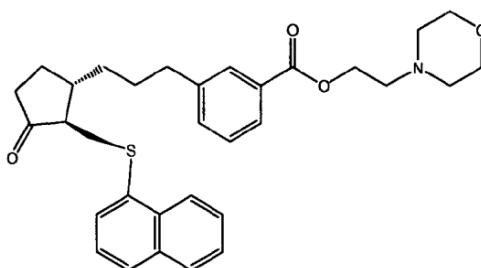
H76



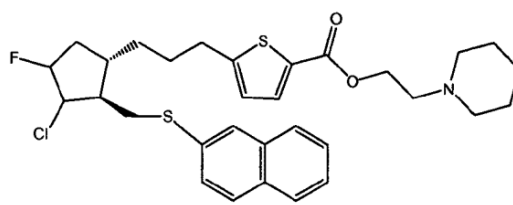
H77



H78

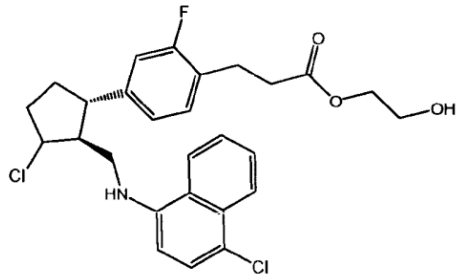


H79

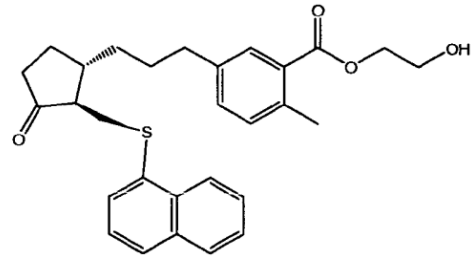


H80

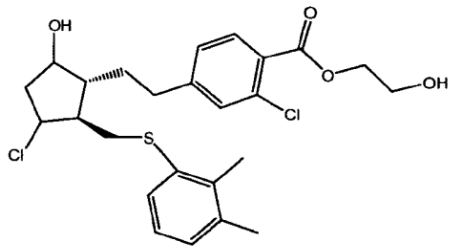
- 5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H81** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.
- 10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H82** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.
- 15 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H83** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.
- Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H84** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de



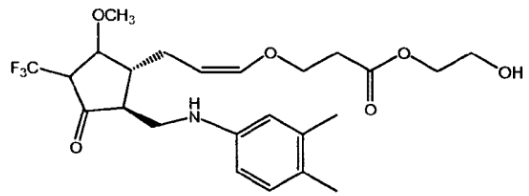
H81



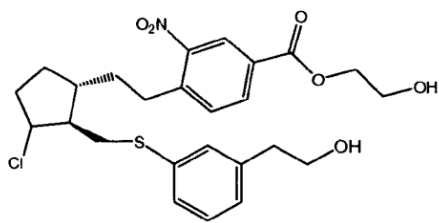
H82



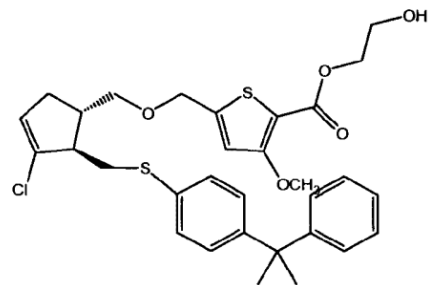
H83



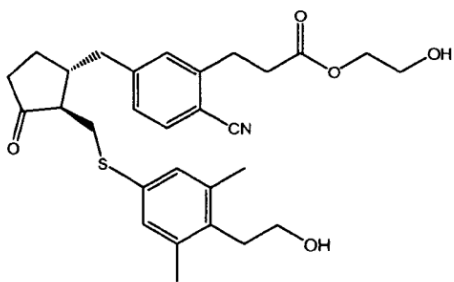
H84



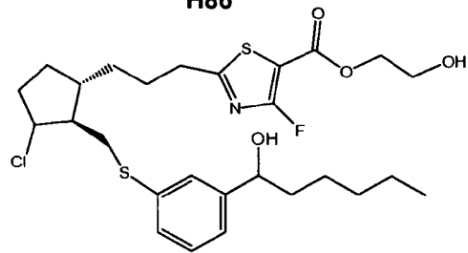
H85



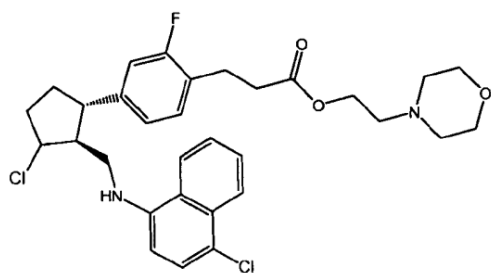
H86



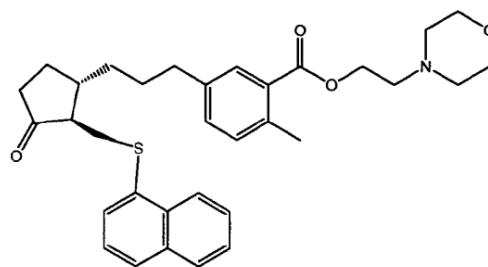
H87



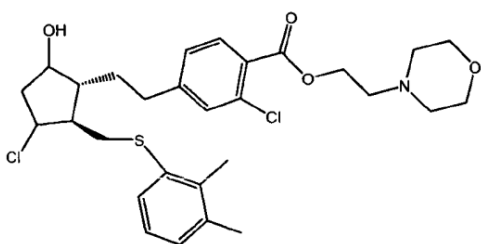
H88



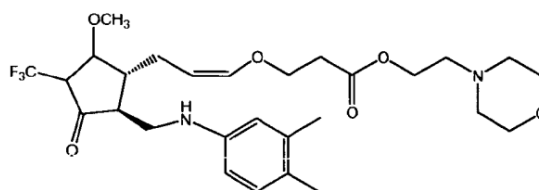
H89



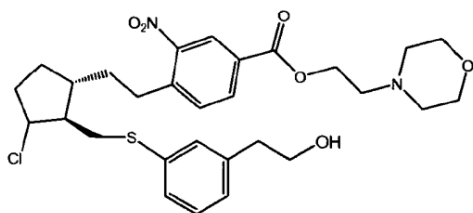
H90



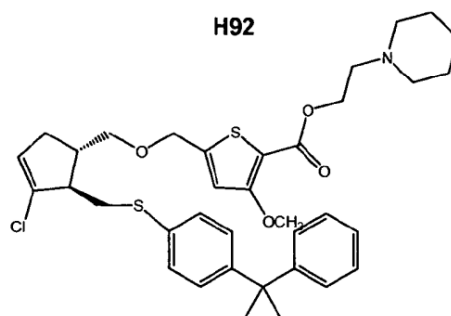
H91



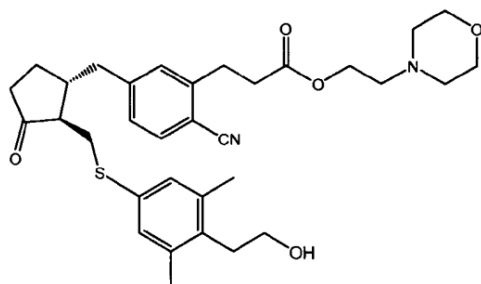
H92



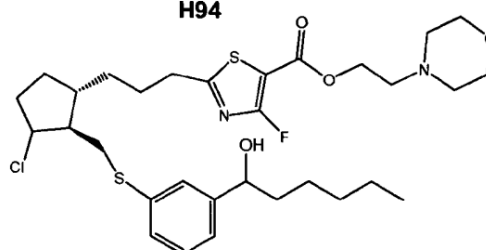
H93



H94



H95



H96

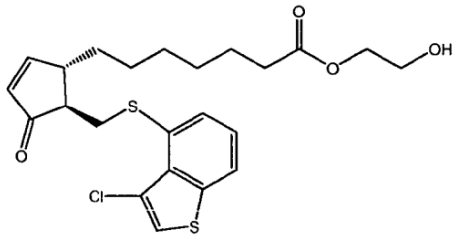
5

Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H97** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

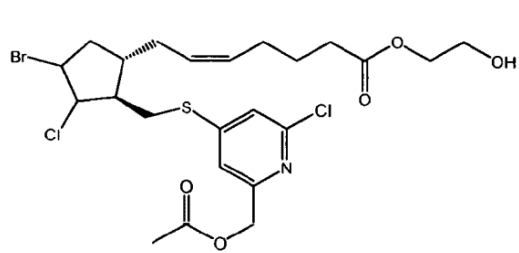
Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H98** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H99** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

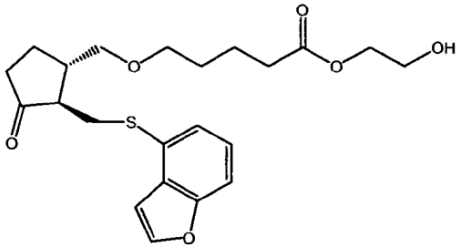
Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H100** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece



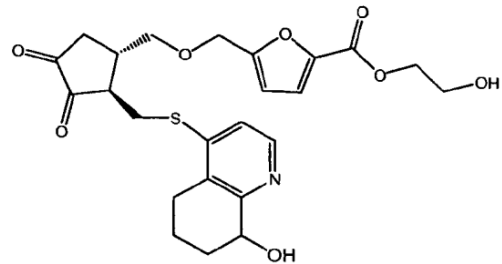
H97



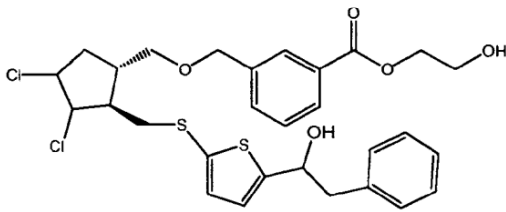
H98



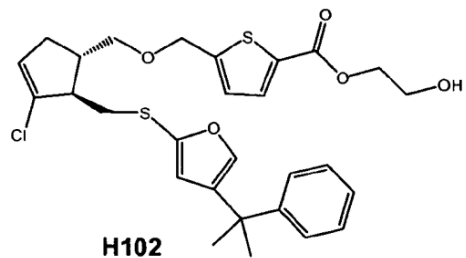
H99



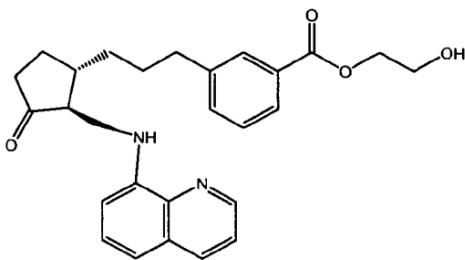
H100



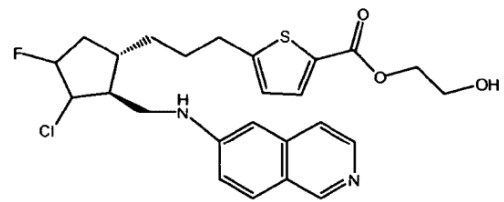
H101



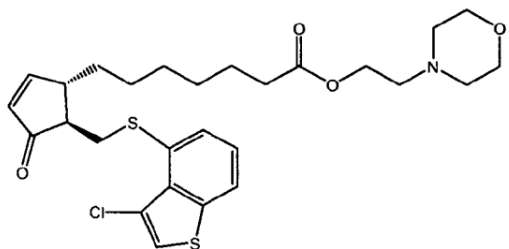
H102



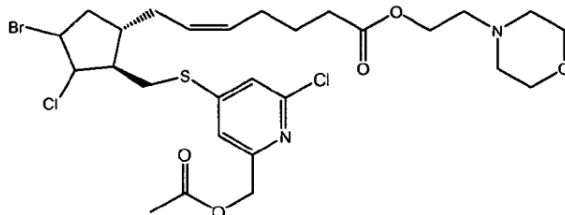
H103



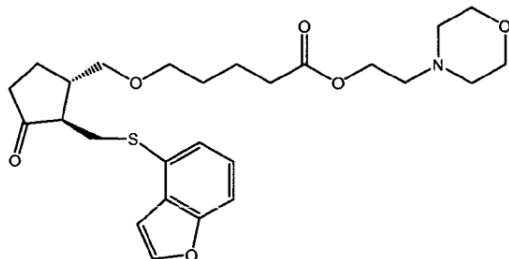
H104



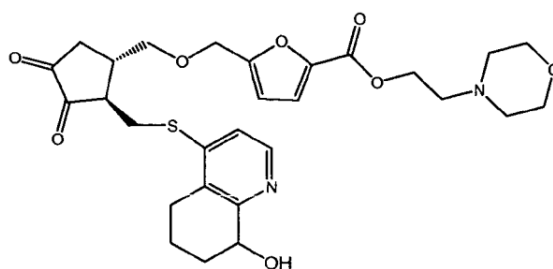
H105



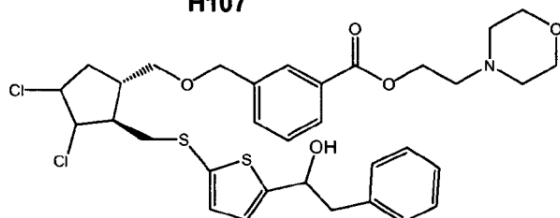
H106



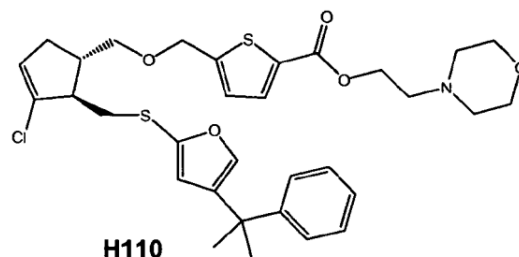
H107



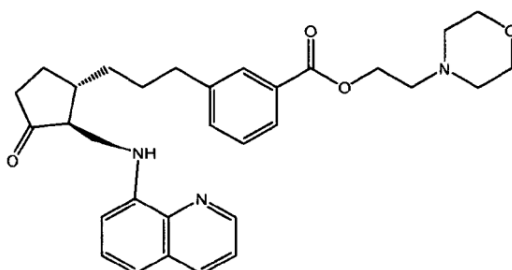
H108



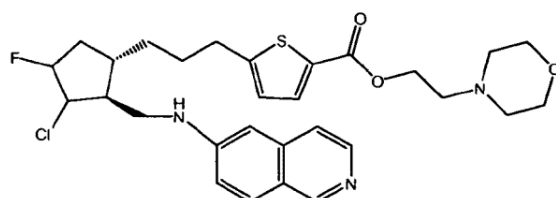
H109



H110



H111

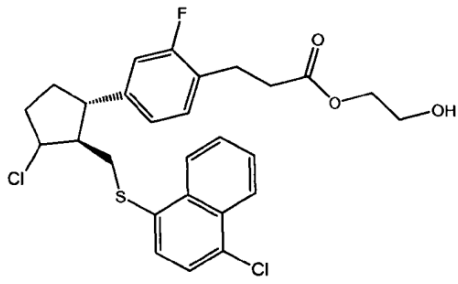


H112

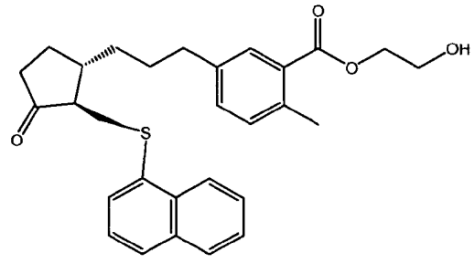
5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H113** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H114** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

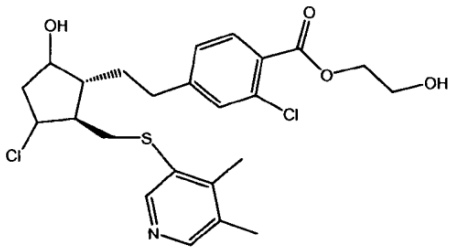
10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H115** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.



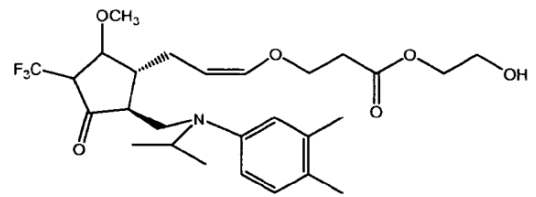
H113



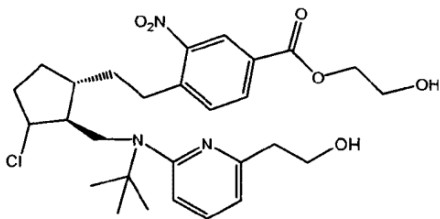
H114



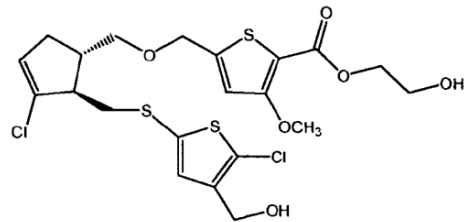
H115



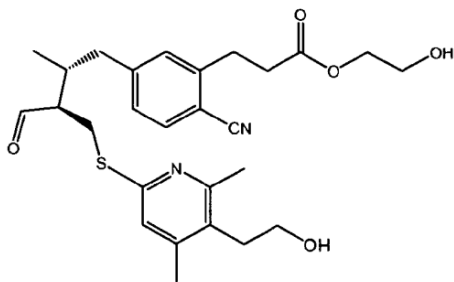
H116



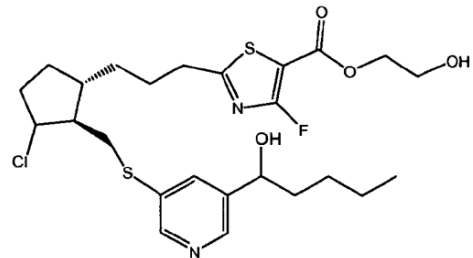
H117



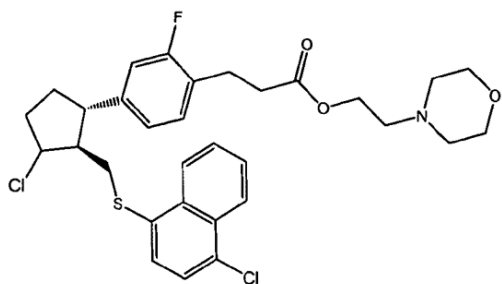
H118



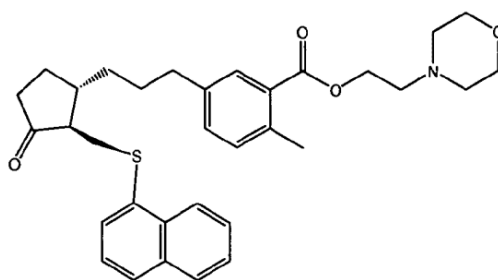
H119



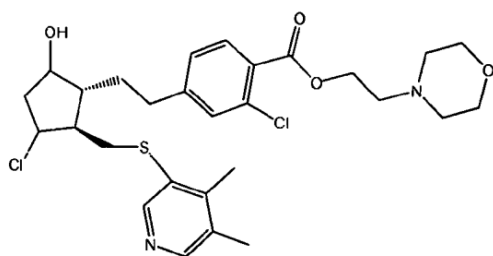
H120



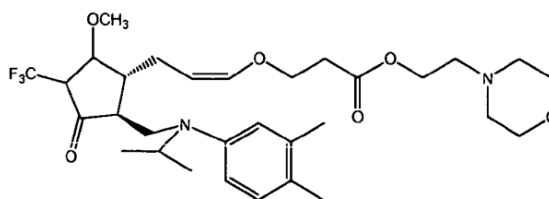
H121



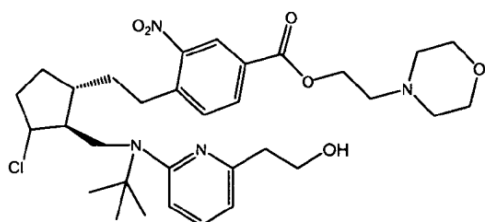
H122



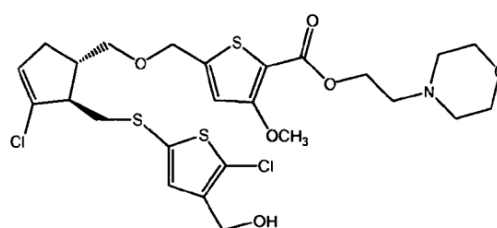
H123



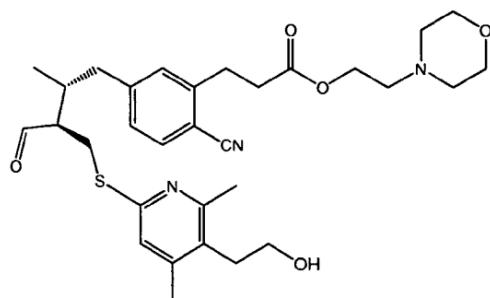
H124



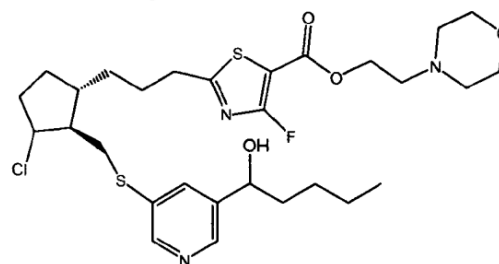
H125



H126



H127



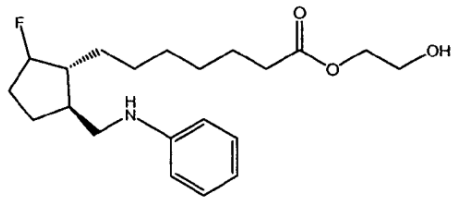
H128

5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H129** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

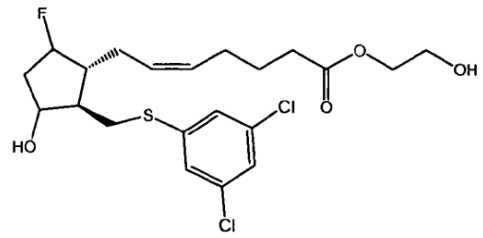
Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H130** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H131** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

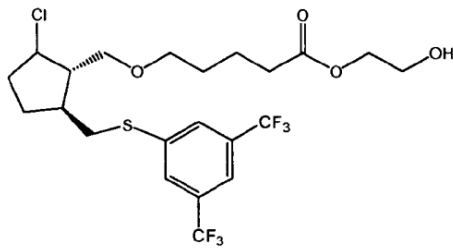
Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H132** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece



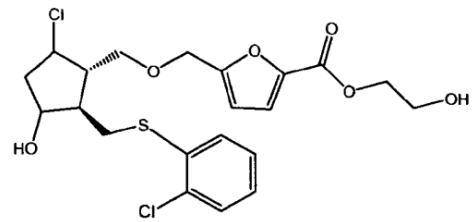
H129



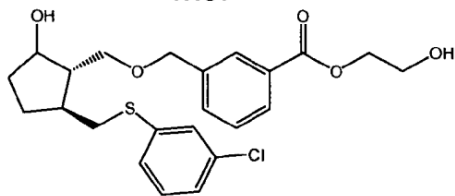
H130



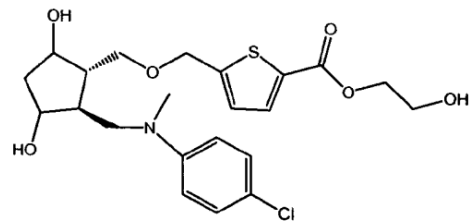
H131



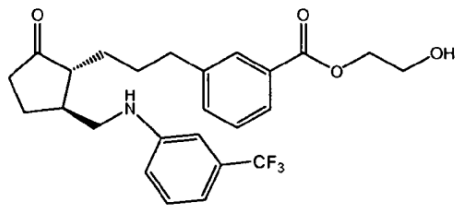
H132



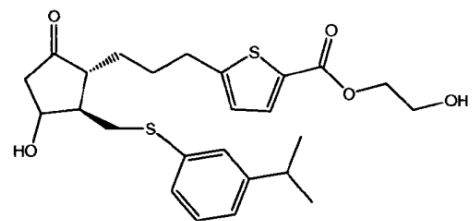
H133



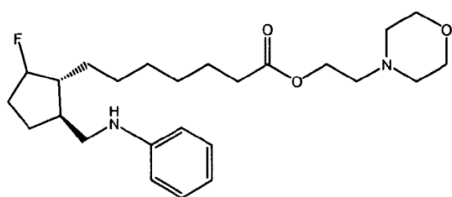
H134



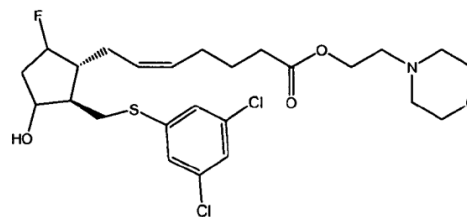
H135



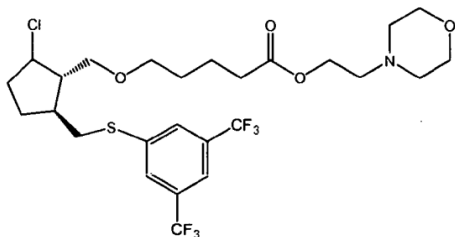
H136



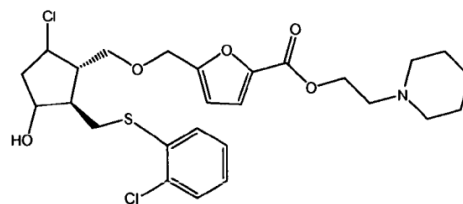
H137



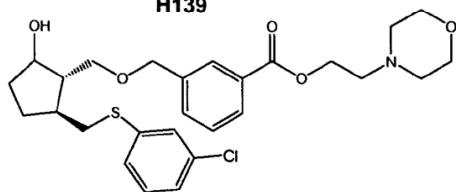
H138



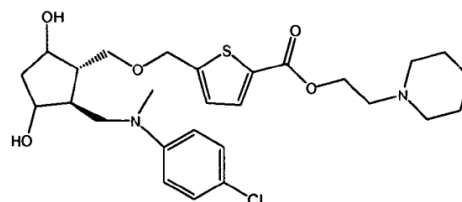
H139



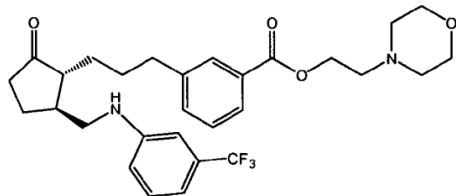
H140



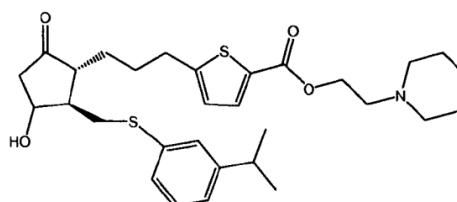
H141



H142



H143



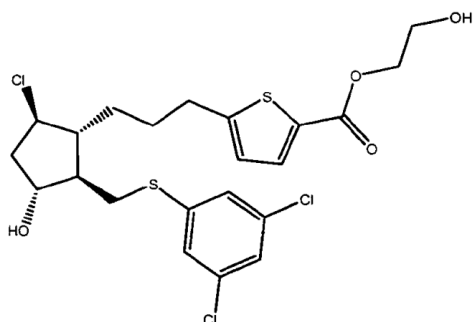
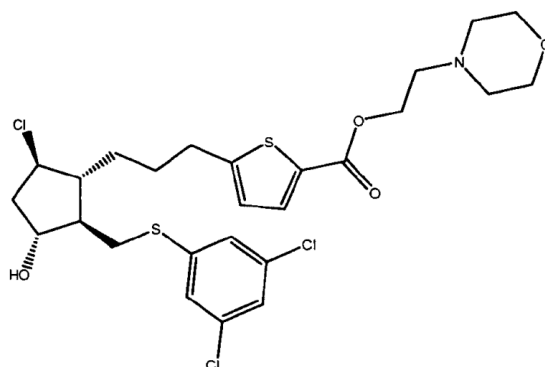
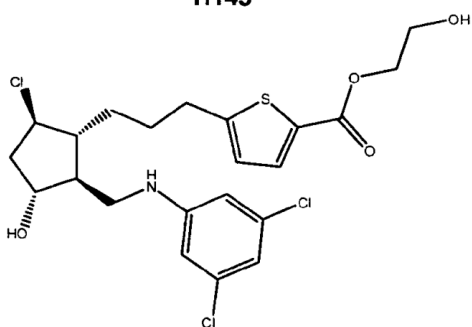
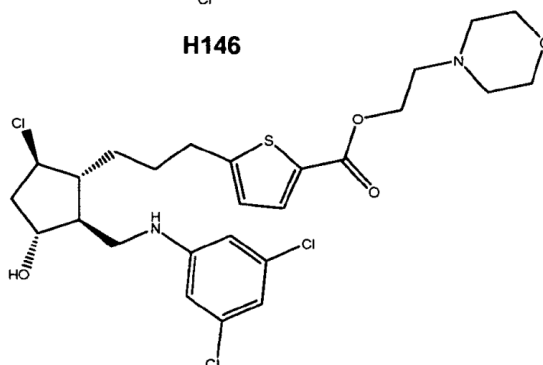
H144

5 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H145** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H146** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

10 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H147** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

15 Un líquido acuoso que contiene el 0,1% de **H148** se suministra por vía tópica en el ojo de una persona que padece de una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración, se reduce la presión intraocular de la persona. La gota se administra dos veces al día, y la presión se mantiene baja durante el tiempo que se mantiene el tratamiento.

**H145****H146****H147****H148****Ejemplos *in vivo***

Los compuestos del título **H145** y **H146** anteriores se sometieron a ensayo *in vivo* para probar su capacidad para reducir la presión intraocular. El compuesto **H145** se sometió a ensayo en perros normotensos. La presión intraocular (PIO) disminuye con respecto al valor inicial. Este compuesto también se sometió a ensayo en monos hipertensos inducidos con láser, la PIO disminuye con respecto al valor inicial.

El compuesto **H146** se sometió a ensayo en perros normotensos. La presión intraocular (PIO) disminuye con respecto al valor inicial. Este compuesto también se sometió a ensayo en monos hipertensos inducidos con láser, la PIO disminuye con respecto al valor inicial.

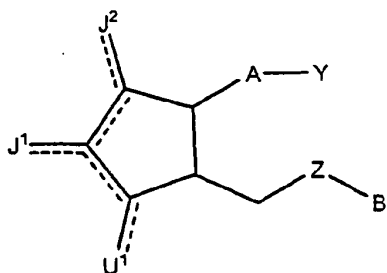
El compuesto **H147** se sometió a ensayo en perros normotensos. La presión intraocular (PIO) disminuye con respecto al valor inicial. Este compuesto también se sometió a ensayo en monos hipertensos inducidos con láser, la PIO disminuye con respecto al valor inicial.

El compuesto **H148** se sometió a ensayo en perros normotensos. La presión intraocular (PIO) disminuye con respecto al valor inicial. Este compuesto también se sometió a ensayo en monos hipertensos inducidos con láser, la PIO disminuye con respecto al valor inicial.

La descripción anterior detalla métodos y composiciones específicos que se pueden emplear para llevar a la práctica la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, para un experto en la materia es evidente que se pueden preparar compuestos adicionales con las propiedades farmacológicas deseadas de una manera análoga, y que los compuestos descritos también se pueden obtener a partir de compuestos de partida diferentes a través de reacciones químicas diferentes. Del mismo modo, se pueden preparar y utilizar composiciones farmacéuticas diferentes con el mismo resultado sustancialmente.

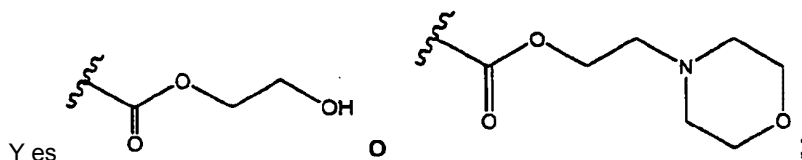
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

5 en el que una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace;



A es $-(CH_2)_6-$, *cis* $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en las que 1 o 2 átomos de carbono pueden estar sustituidos por S u O, o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_n-$ en la que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y n es 1, 2, 3, o 4, y en la que un CH₂ puede estar sustituido por S u O;

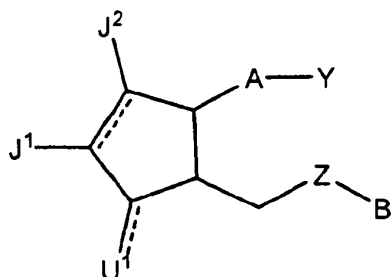
10 U¹ es independientemente hidrógeno, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN, u O-alkilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono;

J¹ y J² son independientemente hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alkilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF₃;

Z es S, SO, SO₂, NR, NCOR o NSO₂R, en las que R es H o hidrocarbilo C₁₋₆, y

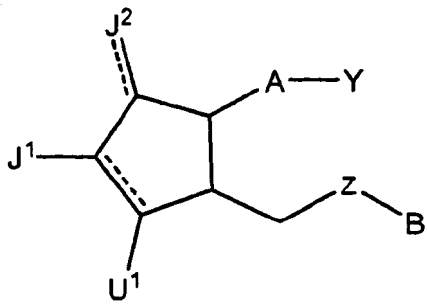
15 B es arilo o heteroarilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



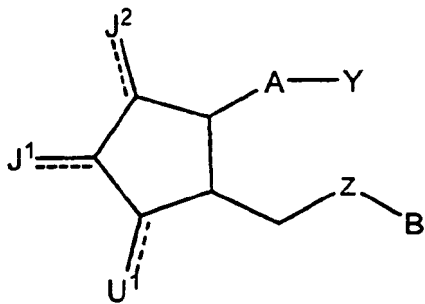
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



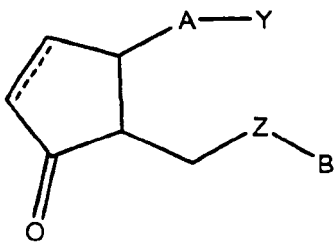
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



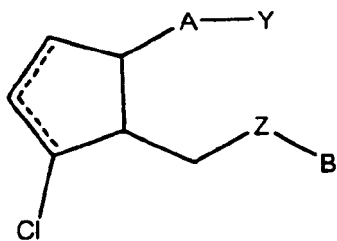
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

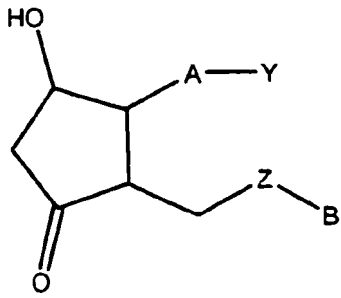
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



10

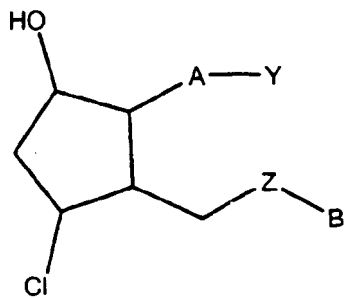
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



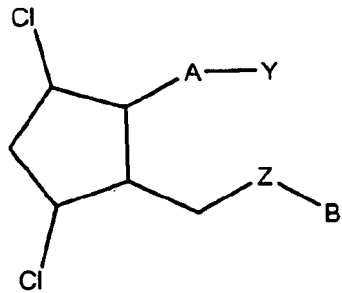
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



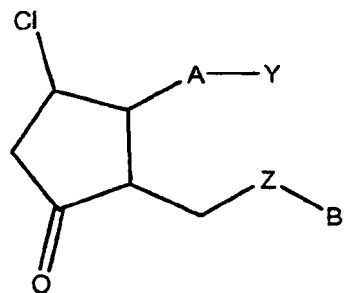
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

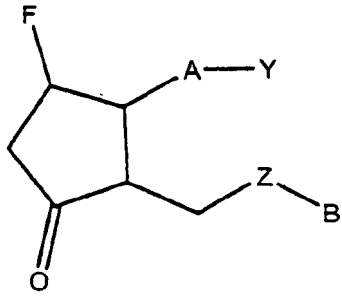
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula



10

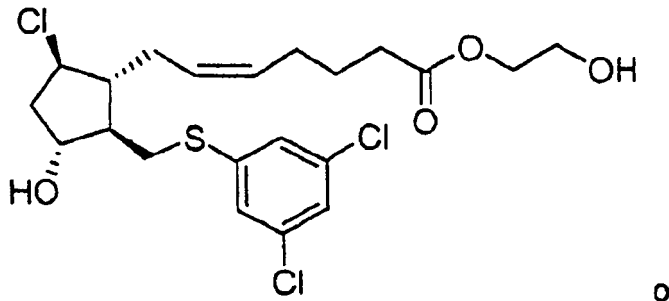
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula

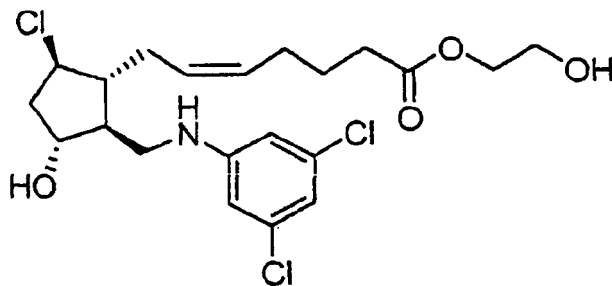


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una fórmula seleccionada entre



o



.

5

13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su utilización en medicina.

14. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su utilización en un método terapéutico para el tratamiento de la calvicie.

10

15. Uso cosmético de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para el tratamiento de la calvicie.