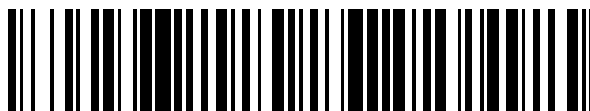


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 065**

51 Int. Cl.:

C07C 323/55 (2006.01)
C07C 229/32 (2006.01)
C07C 233/47 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007 E 07812665 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2013 EP 2069295**

54 Título: **Derivados de ciclopentano sustituidos como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

10.07.2006 US 806813 P

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

11.03.2014

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 2 447 065 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

Derivados de ciclopentano sustituidos como agentes terapéuticos

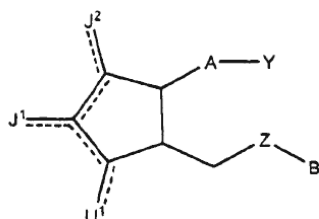
Descripción de la técnica relacionada

5 El documento WO 2005/026109 se refiere a compuestos de ácido ciclopentanoheptanoico, 2-tiocarbamoiloxi y 2-carbamoiloxi que están sustituidos en la posición 9 con grupos oxo o halógeno, por ejemplo, grupos flúor o cloro. Estos compuestos son hipotensivos oculares y pueden ser apropiados para el control de glaucoma.

El documento WO 02/26704 se refiere a compuestos de ácido ciclopentanoheptanoico, 2-tiocarbamoiloxi y 2-carbamoiloxi que se pueden sustituir en la posición 1 con grupos hidroxilo, alquilo, amino y amido. Estos compuestos son potentes hipotensivos oculares y son particularmente apropiados para el control de glaucoma.

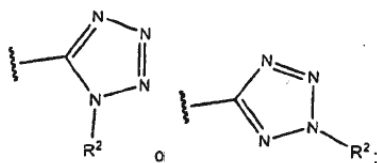
10 Descripción de la invención

En la presente memoria se describen compuestos de la fórmula



en donde una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un enlace;

15 Y es CO_2R^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, CH_2OH , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



en donde R^2 es, independientemente, H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo sin sustituir o bifenilo sin sustituir.

20 A es $-(\text{CH}_2)_6-$, cis $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ o $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, en donde 1 ó 2 átomos de carbono pueden estar reemplazados con S u O; o A es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_n-$, en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y n es 1, 2, 3, ó 4, y en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O;

U^1 es OH;

J^1 es hidrógeno;

J^2 es F, Cl, Br, I, CN o CF_3 ;

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

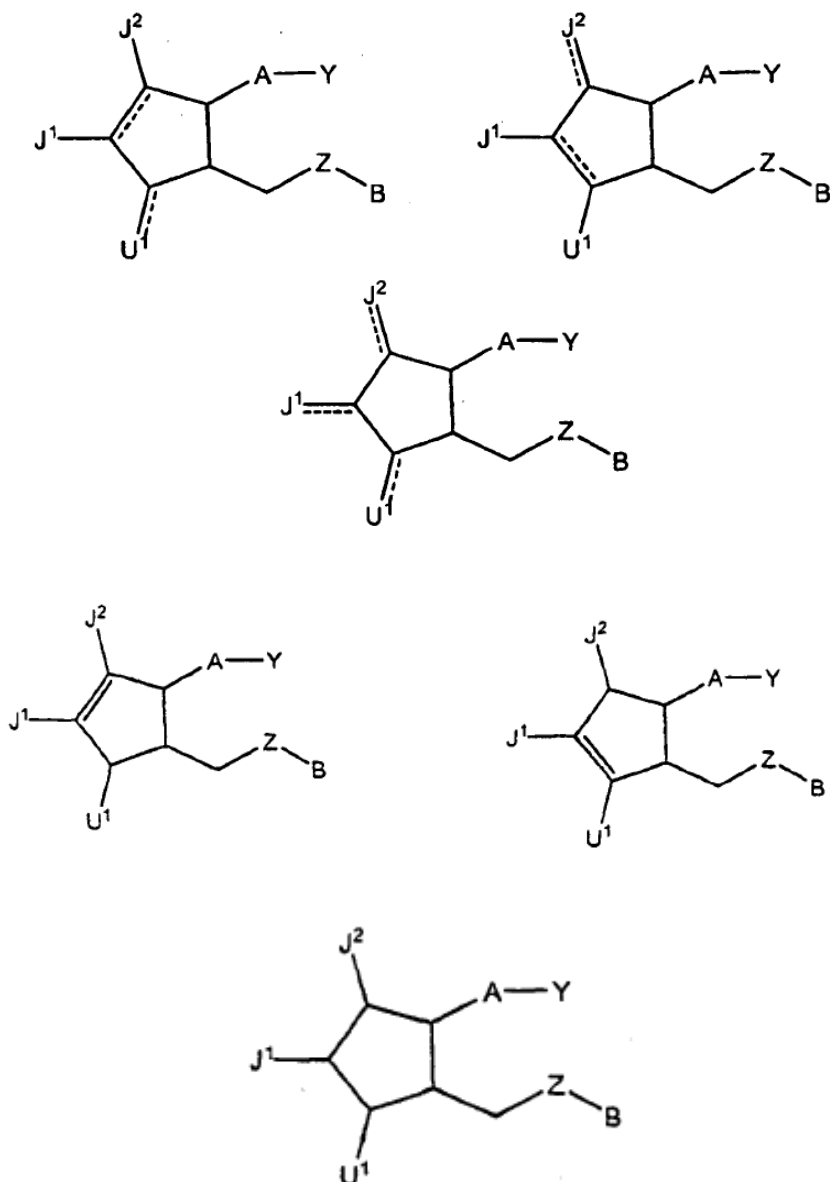
25 B es un grupo fenilo o piridinilo sustituido o sin sustituir.

Cualquier estructura representada en la presente memoria, ya sea sola o presentada con otras estructuras, se contempla como una realización individual.

30 Por otra parte, para cada estructura individual presentada en la presente memoria, se contempla una realización que comprende el compuesto de la estructura y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la estructura.

También se contempla una realización que comprende el compuesto de la estructura y/o una o más sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la estructura.

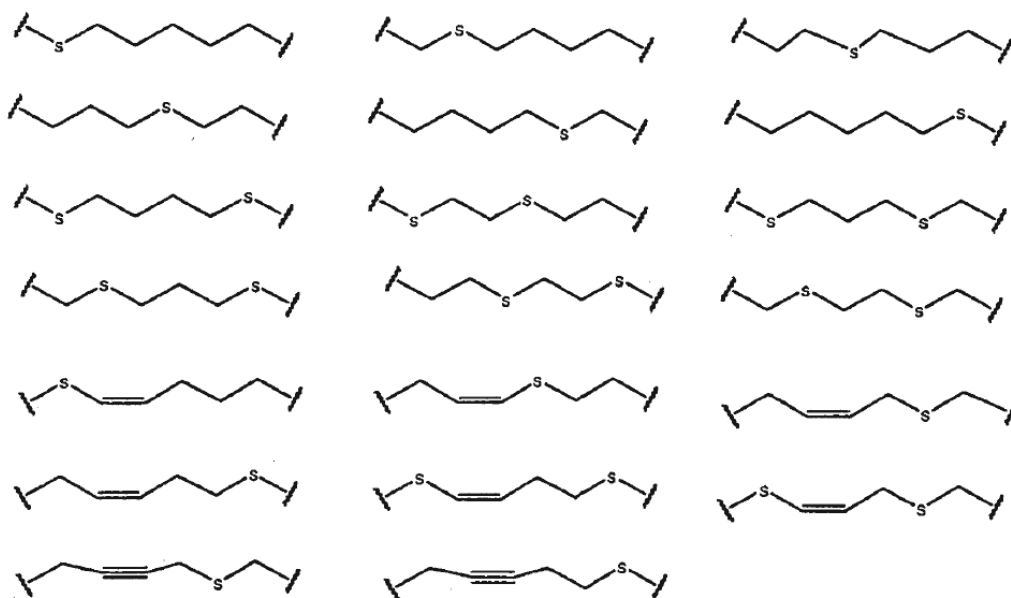
Cuando una línea de puntos representa la presencia o la ausencia de un enlace, son posibles compuestos tales como aquellos de acuerdo con las siguientes estructuras.



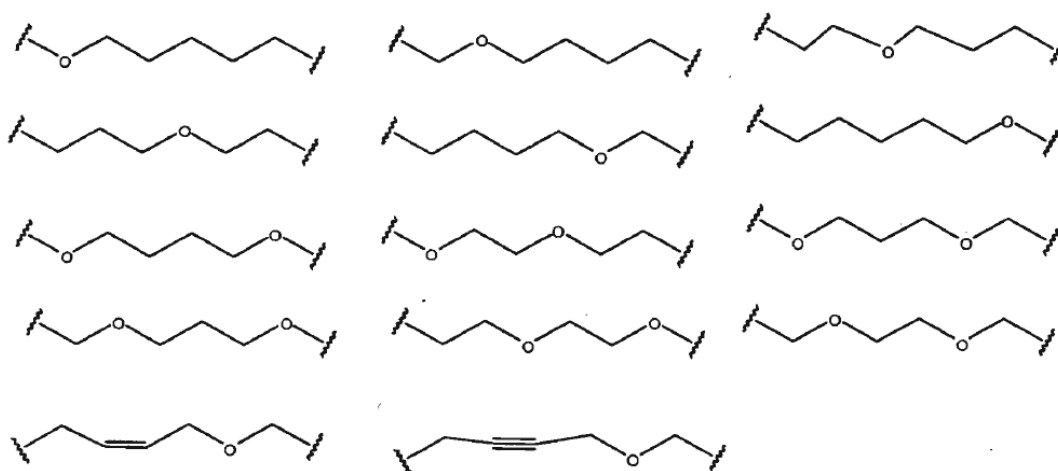
5 A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en donde 1 ó 2 átomos de carbono pueden estar reemplazados con S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_6-$, en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, ó 4, y en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O;

Si bien no pretende ser limitativo, A puede ser $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

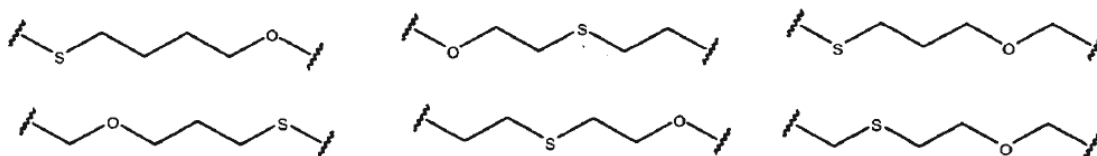
10 Alternativamente, A puede ser un grupo que está relacionado con uno de estos tres restos por el hecho de que cualquier carbono está reemplazado con S u O. Por ejemplo, A puede ser un resto donde S reemplaza uno o dos átomos de carbono como uno de los siguientes, o similares.



Alternativamente, A puede ser un resto donde O reemplaza uno o dos átomos de carbono como uno de los siguientes, o similares.



- 5 Alternativamente, A puede tener un O que reemplaza un átomo de carbono y un S que reemplaza otro átomo de carbono, como uno de los siguientes, o similares.



- 10 Alternativamente, si bien no pretende limitar el alcance de la invención de modo alguno, en algunas realizaciones, A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o$, en donde A es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3 ó 4, y en donde un CH_2 se puede reemplazar con S u O. En otras palabras, si bien no pretende limitar el alcance de la invención de modo alguno,

En una realización, A comprende 1, 2, 3 ó 4 restos CH_2 y Ar, por ejemplo, $-CH_2-Ar-$, $-(CH_2)_2-Ar-$, $-CH_2-Ar-CH_2-$, $-CH_2Ar-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-Ar-(CH_2)_2-$, y similares;

En otra realización, A comprende O; 0, 1, 2 o 3 restos CH_2 ; y Ar, por ejemplo, $-\text{O}-\text{Ar}-$, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2$, y similares; o

En otra realización, A comprende S; 0, 1, 2 ó 3 restos CH_2 ; y Ar, por ejemplo, $-\text{S}-\text{Ar}-$, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-\text{Ar}$, y similares.

- 5 En otra realización, la suma de m y o es 2, 3, ó 4, en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 3, en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 2, en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O.

En otra realización, la suma de m y o es 4, en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O.

- 10 Interarileno o heterointerarileno se refiere a cualquier anillo o sistema de anillos arilos o un anillo o sistema de anillos heteroarilos que conecta otras dos partes de una molécula, es decir, las dos partes se unen al anillo en dos posiciones distintas del anillo. Interarileno o heterointerarileno pueden estar sustituidos o sin sustituir. El interarileno o heterointerarileno sin sustituir no tiene sustituyentes distintos de las dos partes de la molécula que conecta. El interarileno o heterointerarileno sin sustituir tiene sustituyentes además de las dos partes de la molécula que conecta.

- 15 En una realización, Ar es interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno e intertiazolileno sin sustituir o sin sustituir. En otra realización, Ar es interfenileno (Ph). En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-$. Si bien no pretende limitar el alcance de la invención, los sustituyentes pueden tener 4 o menos átomos pesados, en donde los átomos pesados son C, N, O, S, P, F, Cl, Br y/o I en cualquier combinación estable. También será incluido cualquier número de átomos de hidrógeno requerido para un sustituyente particular. Un sustituyente debe ser suficientemente estable para que el compuesto sea útil como se describe en la presente memoria. Además de los átomos enumerados con anterioridad, un sustituyente también puede tener un catión metálico o cualquier otro catión estable que tenga un átomo no enumerado con anterioridad si el sustituyente es ácido y la forma salina es estable. Por ejemplo, $-\text{OH}$ puede formar una sal de $-\text{O}-\text{Na}^+$ o CO_2H puede formar una sal de CO_2-K^+ . Cualquier catión de la sal no se cuenta en los "4 o menos átomos pesados". Así, el sustituyente puede ser

hidrocarbilo que tiene hasta 4 átomos de carbono, incluyendo alquilo hasta C_4 , alquenilo, alquinilo, y similares;

- 25 hidrocarbiloxi hasta C_3 ;

ácido orgánico tales como CO_2H , SO_3H , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, y similares, y sus sales,

CF_3 ;

halo, tales como F, Cl o Br;

hidroxilo;

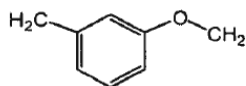
- 30 grupos funcionales NH_2 y alquilamino hasta C_3 ;

otros sustituyentes que contienen N o S tales como CN , NO_2 , y similares;

y similares.

En una realización, A es $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ph}-(\text{CH}_2)_o-$, en donde la suma de m y o es 1, 2 ó 3, y en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O.

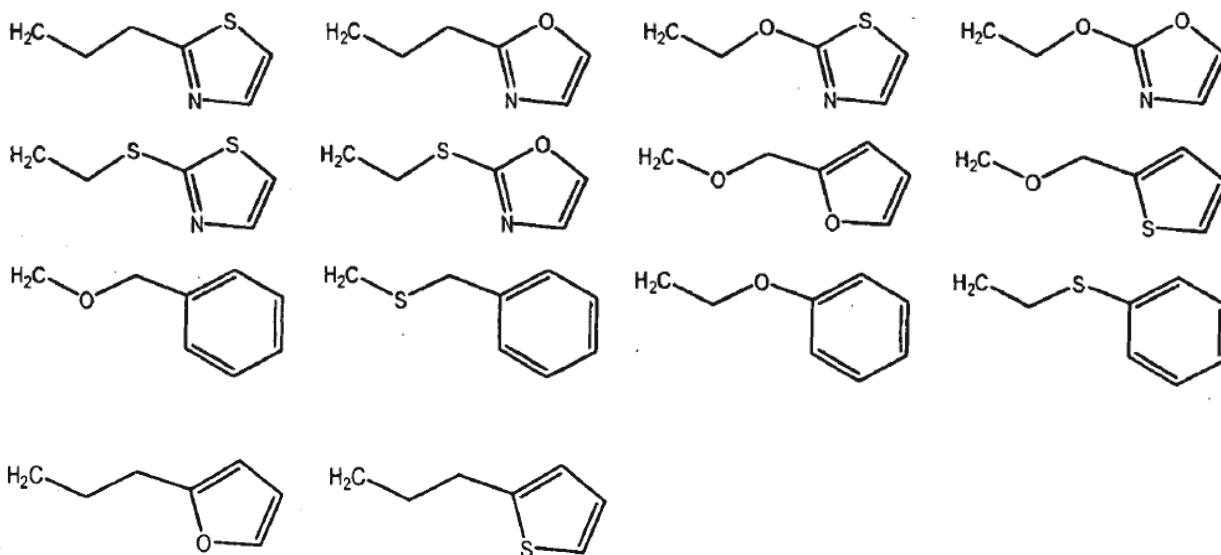
- 35 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{Ar}-\text{OCH}_2-$. En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$. En otra realización, Ph se une en las posiciones 1 y 3, conocido de otro modo como *m*-interfenileno, como cuando A tiene la estructura mostrada más abajo.



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

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

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



- 5 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ar}$.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$.
 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4$.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_4$.
- 10 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_6-$.
 En otra realización, A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$.
 En otra realización, A es $-\text{S}(\text{CH}_2)_3\text{S}(\text{CH}_2)_2-$.
 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2-$.
- 15 En otra realización, A es *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$.
 En otra realización, A es $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_3-$.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OCH}_2-$, en donde Ph es interfenileno.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{mPh}-\text{OCH}_2-$, en donde mPh es *m*-interfenileno.
- 20 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$, en donde Ar es 2,5-intertienileno.
 En otra realización, A es $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$, en donde Ar es 2,5-interfurileno.
 En otra realización, A es (3-metilfenoxi)metilo.
 En otra realización, A es (4-but-2-iniloxi)metilo.
- 25 En otra realización, A es 2-(2-etiltio)tiazol-4-ilo.
 En otra realización, A es 2-(3-propil)tiazol-5-ilo.

En otra realización, A es 3-(metoximetil)fenilo.

En otra realización, A es 3-(3-propilfenilo).

En otra realización, A es 3-metilfenilo.

En otra realización, A es 4-(2-etil)fenilo.

5 En otra realización, A es 4-fenilo.

En otra realización, A es 4-metoxibutilo.

En otra realización, A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.

En otra realización, A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.

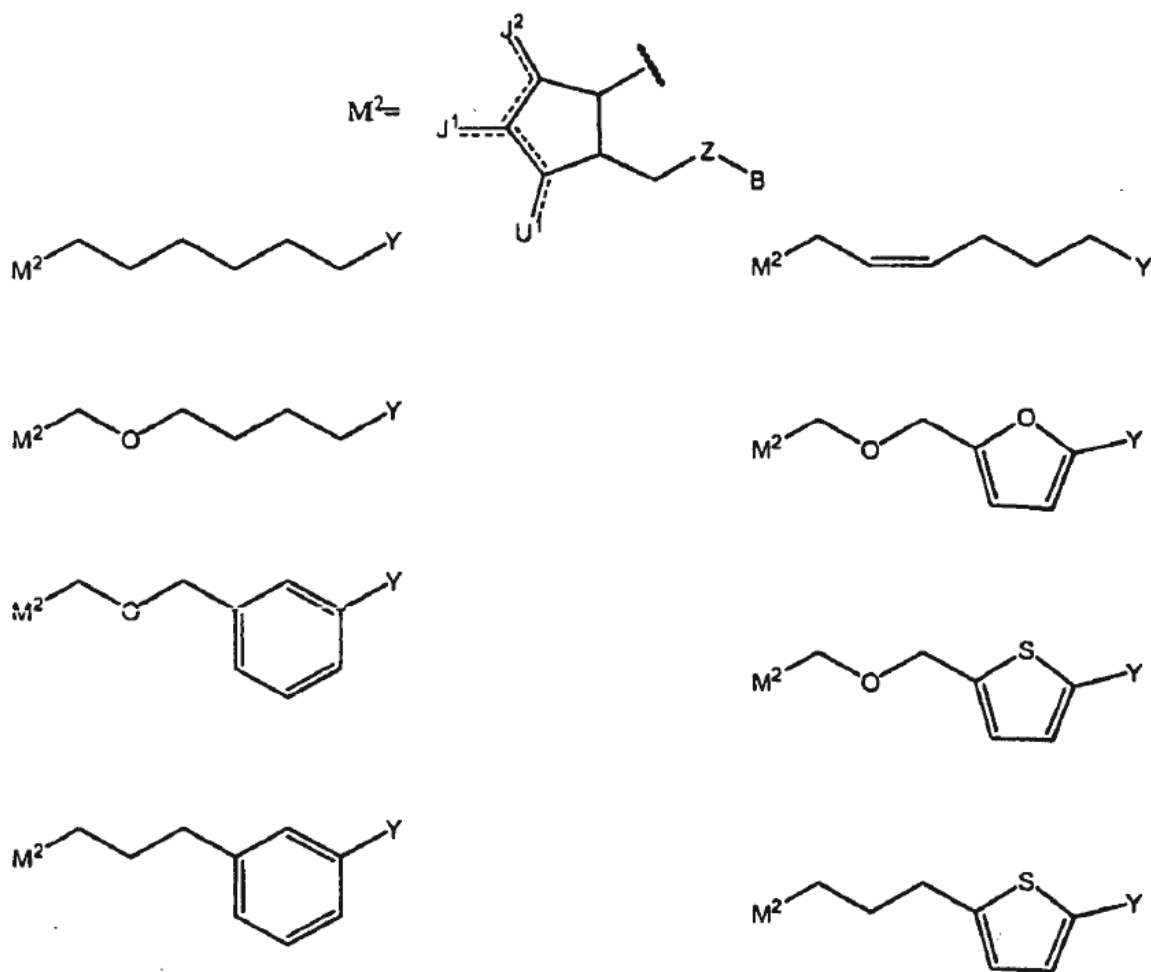
En otra realización, A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.

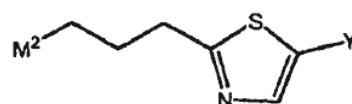
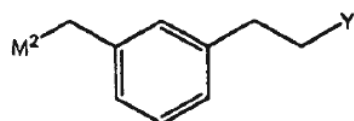
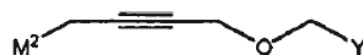
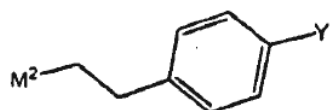
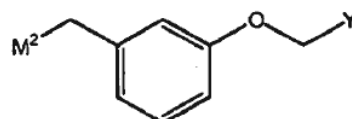
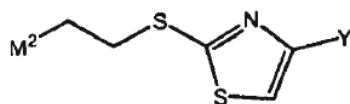
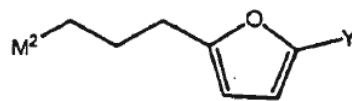
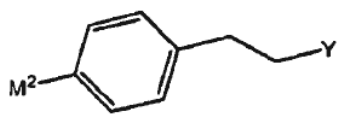
10 En otra realización, A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.

En otra realización, A es 6-hexilo.

En otra realización, A es (Z)-6-hex-4-enilo.

Son posibles los compuestos de acuerdo con cada una de las estructuras representadas más abajo.





U¹ es OH.

J¹ es hidrógeno.

J² es F, Cl, Br, I, CN o CF₃.

5 En una realización, J² es F.

En una realización, J² es Cl.

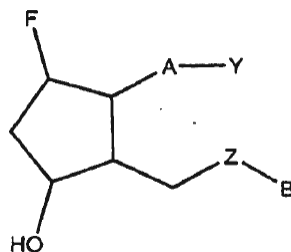
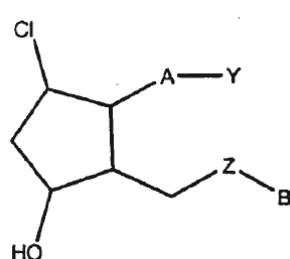
En una realización, J² es Br.

En una realización, J² es I.

En una realización, J² es CN.

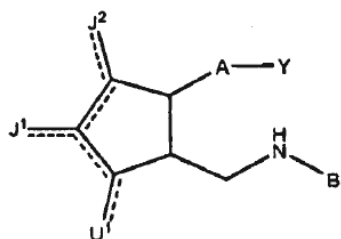
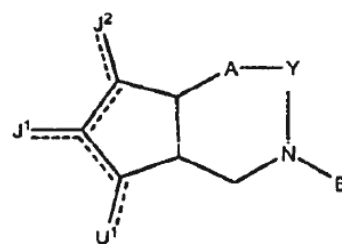
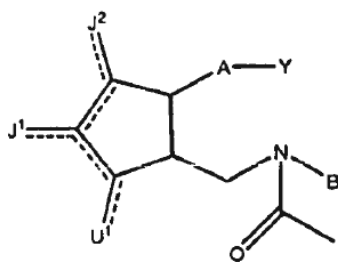
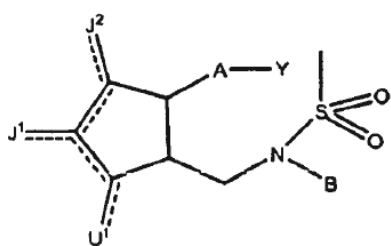
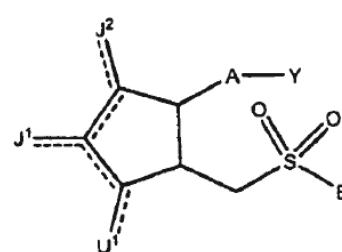
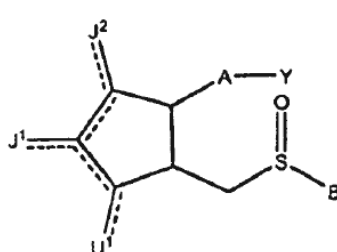
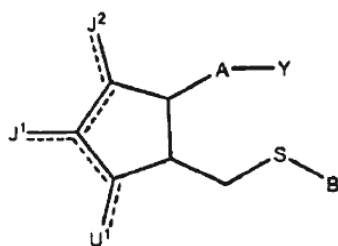
10 En una realización, J² es CF₃.

Así, son posibles compuestos de acuerdo con las estructuras mostradas a continuación.



Z es S, SO, SO₂, NR, NCOR o NSO₂R, en donde R es H o hidrocarbilo C₁-₆.

Así, son posibles compuestos tal como se muestran a continuación.



En una realización, Z es S.

En una realización, Z es NH.

En una realización, Z es SO.

5 En una realización, Z es SO₂.

En una realización, Z es NCH₃.

En una realización, Z es NC₂H₅.

En una realización, Z es NC₃H₇.

En una realización, Z es NC₄H₉.

10 En una realización, Z es NC₅H₁₁.

En una realización, Z es NC₆H₁₃.

En una realización, Z es N-fenilo.

En una realización, Z es NSO₂CH₃.

En una realización, Z es NCOCH₃.

15 B es un grupo fenilo o piridinilo sustituido o sin sustituir.

Un sustituyente de arilo o heteroarilo puede tener cada uno hasta 20 átomos que no son de hidrógeno en una combinación estable y todos los átomos de hidrógeno necesarios, en donde los átomos no hidrógeno son C, N, O, S, P, F, Cl, Br y/o I en cualquier combinación estable. Sin embargo, la cantidad total de átomos que no son de

hidrógeno en todos los sustituyentes combinados debe ser también de 20 o menos. Un sustituyente debe ser suficientemente estable para el compuesto para que sea útil como se describe en la presente memoria. Además de los átomos enumerados con anterioridad, un sustituyente también puede tener un catión metálico u otro catión estable que tiene un átomo no enumerado con anterioridad si el sustituyente es ácido y la forma salina es estable. Por ejemplo, $-OH$ puede formar una sal de $-O-Na^+$ o CO_2H puede formar una sal de CO_2-K^+ . Cualquier catión de la sal no se cuenta en los 20 átomos que no son de hidrógeno. Así, si bien no pretende limitar el alcance de la invención de modo alguno, un sustituyente puede ser:

hidrocarbilo, es decir, un resto que consiste en sólo carbono e hidrógeno tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, y similares, incluyendo hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico, y sus combinaciones;

- 10 hidrocarbilo, que significa O-hidrocarbilo tales como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-ciclohexilo, etc hasta 19 átomos de carbono;

otros sustituyentes de éter tales como CH_2OCH_3 , $(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, y similares;

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

hidroxihidrocarbilo, que significa hidrocarbilo-OH, tales como CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, etc, hasta 19 átomos de carbono;

- 15 sustituyentes de nitrógeno tales como NO_2 , CN , y similares, que incluyen

amino, tales como NH_2 , $NH(CH_2CH_2OH)$, $NHCH_3$, y similares;

sustituyentes de carbonilo, tales como CO_2H , éster, amida, y similares;

halógeno, tales como cloro, flúor, bromo, y similares;

fluorcarbilo, tales como CF_3 , CF_2CF_3 , etc;

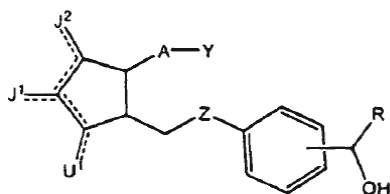
- 20 sustituyentes de fósforo, tales como PO_3^{2-} , y similares;

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

El arilo o heteroarilo sustituidos puede tener tantos sustituyentes como pueden llevar el anillo o el sistema de anillos, 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 , NO_2 y etilo; y similares, incluyendo cualquier sustituyente concebible o combinación de sustituyentes posibles a la luz de esta descripción.

- 25 El arilo sustituido o heteroarilo sustituido también incluye un sistema de anillos bicíclicos o policíclicos, en donde uno o varios anillos son aromáticos y uno o varios anillos no lo son. Por ejemplo, indanonilo, indanilo, indanolilo, tetralonilo, y similares son arilo sustituido y también son fenilo sustituido. Para este tipo de sistema de anillos policíclicos, un anillo aromático o heteroaromático, no un anillo no aromático, se debe unir con el resto de la molécula, es decir, la parte de la molécula que no es B. En otras palabras, en cualquier estructura que represente $-B$ en la presente memoria, donde $-$ es un enlace, el enlace es un enlace directo a un anillo aromático.

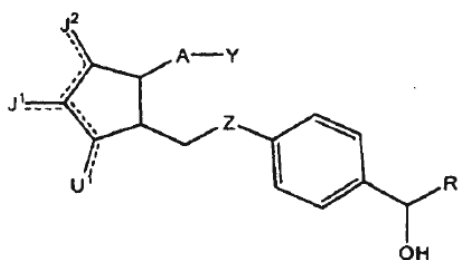
Otra realización es un compuesto de acuerdo con la estructura



o una de sus sales farmacéuticas,

- 35 en donde R es hidrógeno o hidrocarbilo C_{1-10} .

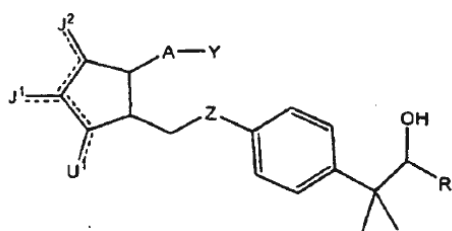
Otra realización es un compuesto de acuerdo con la estructura



o una de sus sales farmacéuticas,

en donde R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

Otra realización es un compuesto de acuerdo con la estructura



5

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

Hidrocarbilo es un resto que consiste sólo en carbono e hidrógeno, e incluye, pero sin limitarse a, alquilo, alquenilo, alquinilo, y similares, y, en algunos casos, arilo, y sus combinaciones.

Alquilo es hidrocarbilo que no tiene enlaces dobles o triples que incluye:

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

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

cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc; y

15 fragmentos de alquilo que consisten en componentes tanto cíclicos como no cíclicos, ya sea lineales o ramificados, que se pueden unir con el resto de la molécula en cualquier posición disponible incluyendo átomos de carbono terminales, internos o de anillo.

Alquenilo es hidrocarbilo que tiene uno o más enlaces dobles que incluye

alquenilo lineal, alquenilo ramificado, alquenilo cíclico y sus combinaciones análogamente al alquilo.

20 Alquinilo es hidrocarbilo que tiene uno o más enlaces triples que incluye alquinilo lineal, alquinilo ramificado, alquinilo cíclico y sus combinaciones análogamente al alquilo.

Arilo es un anillo o sistema de anillos aromáticos sin sustituir o sustituidos tales como fenilo, naftilo, bifenilo, y similares. El arilo puede ser o no hidrocarbilo, según si tiene sustituyentes con heteroátomos.

25 Arilalquilo es alquilo que está sustituido con arilo. En otras palabras, el alquilo conecta el arilo con la parte restante de la molécula. Los ejemplos son -CH₂-fenilo, -CH₂-CH₂-fenilo, y similares. El arilalquilo puede ser o no ser hidrocarbilo, según si la porción de arilo tiene sustituyentes con heteroátomos.

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

También son posibles combinaciones de los anteriores.

30 En otra realización, B tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en donde cada sustituyente tiene uno o más átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, oxígeno o azufre; y en donde todos los sustituyentes tomados juntos consisten en 0, 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ó 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ó 3 átomos de bromo, 0, 1, 2 ó 3 átomos de oxígeno; 0, 1, 2 ó 3 átomos de azufre; 0, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno.

- 5 En otra realización, B tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en donde cada sustituyente tiene uno o más átomos de carbono, flúor, cloro, bromo u oxígeno; y en donde todos los sustituyentes tomados juntos consisten en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ó 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ó 3 átomos de bromo, 0, 1, 2 ó 3 átomos de oxígeno.

En otra realización, B tiene un sustituyente de la fórmula $C_aH_bO_c$; en donde a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19; y c es 0, 1, 2 ó 3.

- 10 En otra realización, B tiene 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes de alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono.

En otra realización, B tiene un sustituyente de hidroxialquilo con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono y 1 ó 2 restos hidroxí.

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

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

- 15 En otra realización, B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de cloro.

En otra realización, B tiene 1 sustituyente de cloro.

En otra realización, B tiene 2 sustituyentes de cloro.

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

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

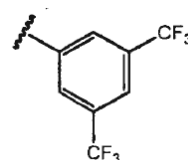
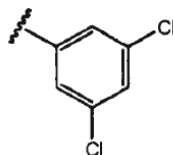
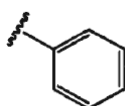
- 20 En otra realización, B tiene 1 sustituyente de trifluorometilo.

En otra realización, B tiene 2 sustituyentes de trifluorometilo.

En otra realización, B tiene un sustituyente de hidroxilo.

Los ejemplos de restos útiles para B se representan más abajo. Cada uno se contempla de forma individual como una realización.

Estructura

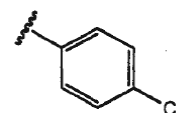
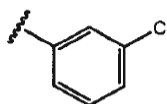
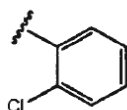


Nombre fenilo sin sustituir

3,5-diclorofenilo

3,5-di(trifluorometil)fenilo

Estructura

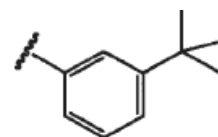
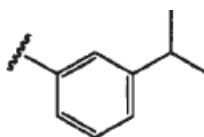
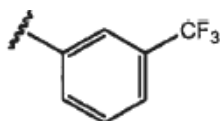


Nombre 2-clorofenilo

3-clorofenilo

4-clorofenilo

Estructura

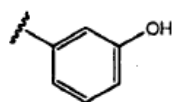


Nombre 3-(trifluorometil)fenilo

3-isopropilfenilo

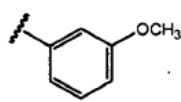
3-terc-butilfenilo

Estructura

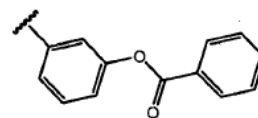


Nombre

3-hidroxifenilo

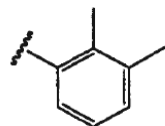


3-metoxifenilo

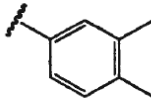


3-(benzoiloxi)fenilo

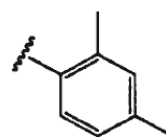
Estructura



2,3-dimetilfenilo



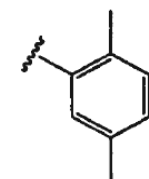
3,4-dimetilfenilo



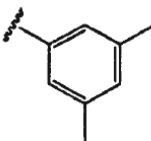
2,4-dimetilfenilo

Nombre

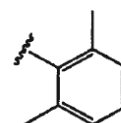
Estructura



2,5-dimetilfenilo



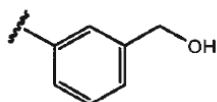
3,5-dimetilfenilo



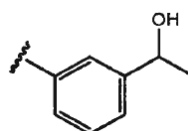
2,6-dimetilfenilo

Nombre

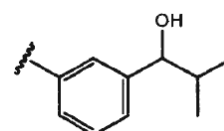
Estructura



3-(hidroximetil)fenilo

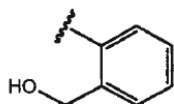


3-(1-hidroxietil)fenilo

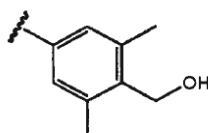


3-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo

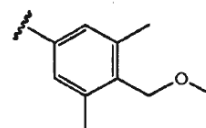
Estructura



2-(hidroximetil)fenilo



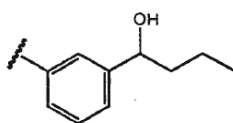
4-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenilo



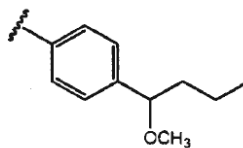
4-(metoximetil)-3,5-dimetilfenilo

Nombre

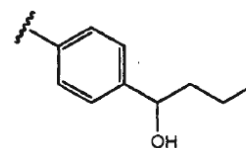
Estructura



3-(1-hidroxibutil)fenilo



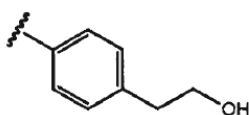
4-(1-metoxibutil)fenilo



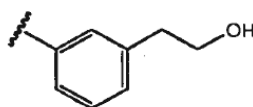
4-(1-hidroxibutil)fenilo

Nombre

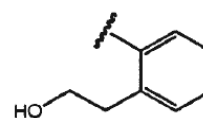
Estructura



4-(2-hidroxietil)fenilo



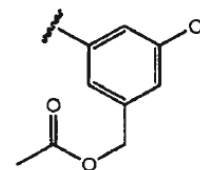
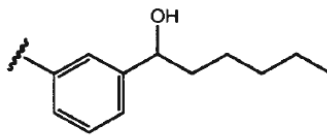
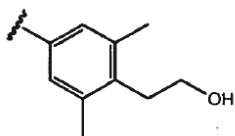
3-(2-hidroxietil)fenilo



2-(2-hidroxietil)fenilo

Nombre

Estructura



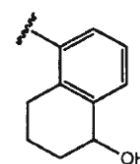
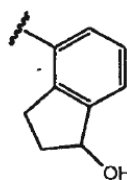
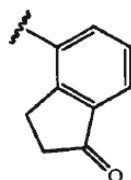
Nombre

4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilfenilo

3-(1-hidroxihexil)fenilo

3-(acetoximetil)-5-clorofenilo

Estructura



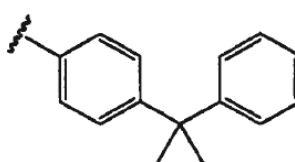
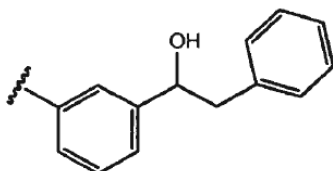
Nombre

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

Estructura

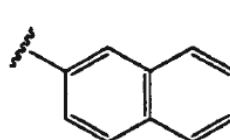
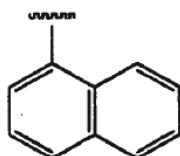


Nombre

3-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo

4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo

Estructura

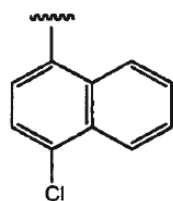


Nombre

naftalen-1-ilo

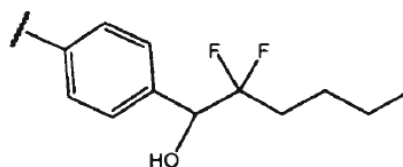
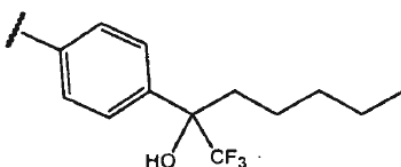
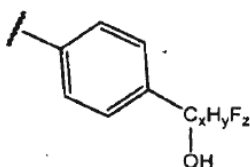
naftalen-2-ilo

Estructura



Nombre

4-cloronaftalen-1-ilo



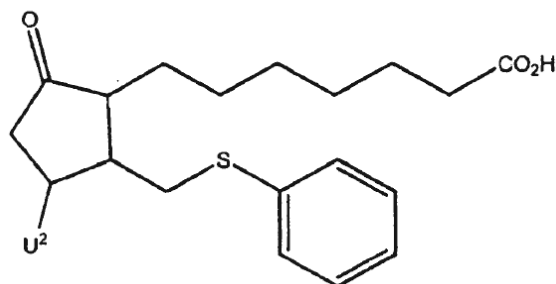
En las realizaciones anteriores, x es 5, 6 ó 7, e y + z es 2x + 1.

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

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

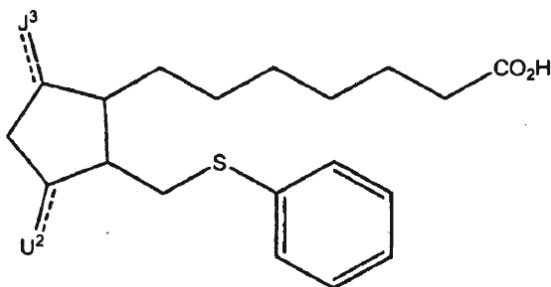
En otra realización, x es 7 e y + z es 15.

En una realización, dicho compuesto no es



5 en donde U^2 es OH o H.

En otra realización, dicho compuesto no es



en donde J^3 es O u OH y U^2 es OH o H.

10 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que retiene la actividad del compuesto principal y no imparte ningún efecto deletéreo o adverso adicional sobre el sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra en comparación con el compuesto principal. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que puede formarse in vivo como resultado de administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o sal.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos se pueden derivar de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ion mono- o polivalente. Son de particular interés los iones inorgánicos 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 cafeína, trimetamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algún otro ácido farmacéuticamente aceptable pueden formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, como una amina o un anillo piridina.

20 Los expertos en la técnica comprenderán con facilidad que, para la administración o la fabricación de medicamentos, los compuestos revelados en la presente se pueden mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables que, per se, son bien conocidos en la técnica. De forma específica, un fármaco para administrar sistémicamente se puede confeccionar como un polvo, una pastilla, un comprimido o similares, o como una disolución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir apropiados para la administración oral o parenteral o inhalación.

25 Para formas de dosificación sólidas o medicamentos, los portadores sólidos no tóxicos incluyen, pero sin limitación, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, los polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio. Las formas de dosificación sólidas pueden estar no recubiertas o pueden estar recubiertas por medio de técnicas conocidas para mostrar desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, proporcionan, así, una acción sostenida durante un período prolongado. Por ejemplo, se puede usar un material de retraso en el tiempo como monoestearato de glicerilo. También se pueden recubrir por medio de la técnica descrita en las patentes de EE.UU. Nos. 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación. Las formas de dosificación farmacéuticamente administrables líquidas pueden comprender, por ejemplo, una disolución o suspensión de uno o más de los compuestos usados en la presente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador como, por ejemplo, agua,

- disolución fisiológica, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, formando así una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica para administrar también puede contener menores cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, y similares. Ejemplos típicos de tales agentes auxiliares son acetato de sodio, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales de preparación de tales formas de dosificación se conocen o serán obvios para los expertos en la técnica, por ejemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª Edición, 1980. La composición de la formulación por administrar, en cualquier evento, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos de utilidad en la presente en una cantidad efectiva para proporcionar el efecto terapéutico deseado.
- La administración parenteral se caracteriza, en general, por inyección, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas apropiadas para disolución o suspensión en líquido antes de inyección o como emulsiones. Los excipientes apropiados son, por ejemplo, agua, solución fisiológica, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables para administrar también pueden contener menores cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, y similares.
- La cantidad del compuesto o de los compuestos administrados útiles en la presente depende del efecto o los efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico tratado, de la gravedad y la naturaleza de la condición del mamífero, de la forma de administración, de la potencia y la farmacodinámica del compuesto o de los compuestos particulares empleados, y de juicio del médico tratante. La dosis terapéuticamente efectiva del o de los compuestos útiles en la presente puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.
- Un líquido que es oftálmicamente aceptable se formula de modo tal que se pueda administrar tópicamente en el ojo. El confort se deberá maximizar lo más posible, a pesar de que, a veces, las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) pueden necesitar menos que un confort óptimo. En el caso de que el confort no pueda ser maximizado, el líquido se deberá formular de modo tal que el líquido sea tolerable para el paciente para el uso oftálmico tópico. Además, un líquido oftálmicamente aceptable se deberá envasar para uso simple o deberá contener un conservante para evitar la contaminación en múltiples usos.
- Para aplicación oftálmica, las soluciones o los medicamentos se preparan a menudo usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas se deberían mantener preferentemente en un pH confortable con un sistema tamponante apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables.
- Los conservantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Del mismo modo, se pueden usar diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero sin limitación, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.
- Se pueden añadir ajustadores de la tonicidad, de ser necesario o conveniente. Incluyen, pero sin limitación, sales, en particular cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina o cualquier otro ajustador de la tonicidad oftálmicamente aceptable apropiado.
- Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH, siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Conforme a ello, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Los ácidos o bases se pueden usar para ajustar el pH de estas formulaciones, de ser necesario.
- En una vena similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para usar en la presente invención incluye, pero sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.
- Otros componentes de excipientes que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, a pesar de que también se pueden usar otros agentes quelantes en lugar o en conjunto con él.
- Los ingredientes se utilizan usualmente en las siguientes cantidades:

	Ingrediente	Cantidad (% p/v)
	ingrediente activo	aproximadamente 0,001-5
	conservante	0-0,10
	vehículo	0-40
5	ajustador de la tonicidad	1-10
	tampón	0,01-10
	ajustador del pH	c.s. pH 4,5-7,5
	antioxidante	lo necesario
	tensioactivo	lo necesario
10	agua purificada	lo necesario para conseguir el 100%

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, disoluciones o suspensiones, etc, que contienen el compuesto revelado en la presente. Las formulaciones tópicas pueden estar compuestas en general por un portador farmacéutico, cosolvente, emulsionante, mejorador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

15 La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la condición por tratar; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto.

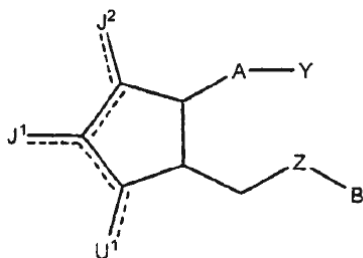
Para el tratamiento de enfermedades que afectan al ojo incluyendo glaucoma, estos compuestos se pueden administrar tópica, periocular o intraocularmente o por cualquier otra vía efectiva conocida en la técnica.

20 Un experto en la técnica comprende el significado de la estereoquímica asociada con las características estructurales de cuña rayada / cuña sólida. Por ejemplo, un manual de textos de química orgánica introductorio (Francis A. Carey, Organic Chemistry, Nueva York: McGraw-Hill Book Company 1987, p. 63) establece que “una cuña indica un enlace que viene del plano del papel hacia el espectador” y la cuña rayada, indicada como una “línea de puntos”, “representa un enlace que se aleja del espectador”.

Ejemplos de compuestos

Los siguientes son ejemplos hipotéticos de compuestos útiles;

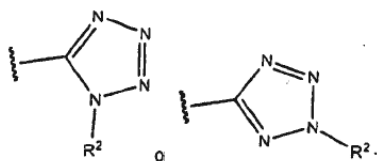
25 Ejemplo de compuesto 1: Un compuesto de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

en donde una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un enlace;

30 Y es CO_2R^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, CH_2OH , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



en donde R^2 es independientemente H, alquilo C_1 - C_6 , fenilo sin sustituir o bifenilo sin sustituir.

A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en donde 1 ó 2 átomos de carbono pueden estar reemplazados con S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$, en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, ó 4, y en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O;

5 U^1 es OH;

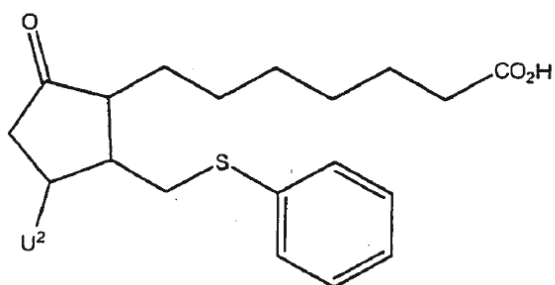
J^1 es hidrógeno;

J^2 es F, Cl, Br, I, CN o CF_3 ;

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

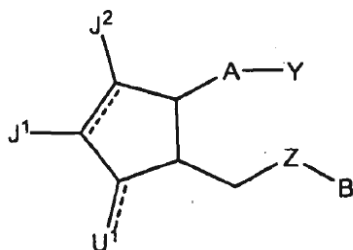
B es un grupo fenilo o piridinilo sustituido o sin sustituir;

10 en donde dicho compuesto no es



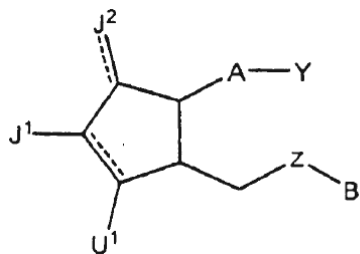
en donde U^2 es OH o H.

Ejemplo de compuesto 4. El compuesto de acuerdo con el ejemplo de compuesto 1 ó 3 de la fórmula



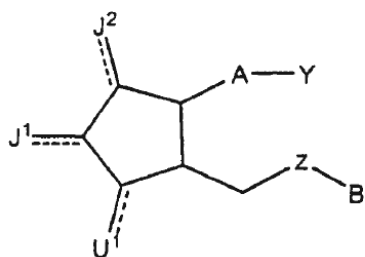
15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo de compuesto 5. El compuesto de acuerdo con el ejemplo de compuesto 1 ó 3 que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo de compuesto 6. El compuesto de acuerdo con el ejemplo de compuesto 1 ó 3 que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplo de compuesto 7. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es (3-metilfenoxi)metilo.

- 5 Ejemplo de compuesto 8. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es (4-but-2-iniloxi)metilo.

Ejemplo de compuesto 9. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 2-(2-etiltio)tiazol-4-ilo.

- 10 Ejemplo de compuesto 10. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 2-(3-propil)tiazol-5-ilo.

Ejemplo de compuesto 11. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 3-(metoximetil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 12. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 3-(3-propil)fenilo.

- 15 Ejemplo de compuesto 13. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 3-metilfenetilo.

Ejemplo de compuesto 14. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 4-(2-etil)fenilo.

- 20 Ejemplo de compuesto 15. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 4-fenetilo.

Ejemplo de compuesto 16. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 4-metoxibutilo.

Ejemplo de compuesto 17. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.

- 25 Ejemplo de compuesto 18. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.

Ejemplo de compuesto 19. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.

- 30 Ejemplo de compuesto 20. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.

Ejemplo de compuesto 21. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es 6-hexilo.

Ejemplo de compuesto 22. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 6, en donde A es (Z)-6-hex-4-enilo.

- 35 Ejemplo de compuesto 39. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto, en donde J¹ es hidrógeno.

Ejemplo de compuesto 51. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 3, 7 a 22, y 31 a 49, en donde J² es F.

Ejemplo de compuesto 52. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 3, 7 a 22, y 31 a 49, en donde J^2 es Cl.

Ejemplo de compuesto 53. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 3, 7 a 22, y 31 a 49, en donde J^2 es Br.

- 5 Ejemplo de compuesto 54. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 3, 7 a 22, y 31 a 49, en donde J^2 es I.

Ejemplo de compuesto 57. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 3, 7 a 22, y 31 a 49, en donde J^2 es CN.

- 10 Ejemplo de compuesto 60. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 3, 7 a 22, y 31 a 49, en donde J^2 es CF_3 .

Ejemplo de compuesto 61. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B es fenilo sustituido o sin sustituir.

Ejemplo de compuesto 65. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B es piridinilo sustituido o sin sustituir.

- 15 Ejemplo de compuesto 69. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en donde cada sustituyente tiene uno o más átomos de carbono, flúor, cloro, bromo u oxígeno; y en donde todos los sustituyentes tomados juntos consisten en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 ó 3 átomos de cloro; 0, 1, 2, ó 3 átomos de bromo y 0, 1, 2 ó 3 átomos de oxígeno.

- 20 Ejemplo de compuesto 70. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene un sustituyente de la fórmula $C_aH_bO_c$; en donde a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19; y c es 0, 1, 2 ó 3.

Ejemplo de compuesto 71. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono.

- 25 Ejemplo de compuesto 72. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene un sustituyente de hidroxialquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono y 1 ó 2 restos de hidroxilo.

Ejemplo de compuesto 73. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene un sustituyente de alquilo que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono.

- 30 Ejemplo de compuesto 74. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de halógeno.

Ejemplo de compuesto 75. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de cloro.

- 35 Ejemplo de compuesto 76. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1 sustituyente de cloro.

Ejemplo de compuesto 77. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 2 sustituyentes de cloro.

Ejemplo de compuesto 78. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de trifluorometilo.

- 40 Ejemplo de compuesto 79. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1, 2 ó 3 sustituyentes de trifluorometilo.

Ejemplo de compuesto 80. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 1 sustituyente de trifluorometilo.

- 45 Ejemplo de compuesto 81. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene 2 sustituyentes de trifluorometilo.

Ejemplo de compuesto 82. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 60, en donde B tiene un sustituyente de hidroxilo.

- Ejemplo de compuesto 83. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es fenilo sin sustituir.
- Ejemplo de compuesto 84. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3,5-diclorofenilo.
- 5 Ejemplo de compuesto 85. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3,5-di(trifluorometil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 86. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 2-clorofenilo.
- 10 Ejemplo de compuesto 87. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-clorofenilo.
- Ejemplo de compuesto 88. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-clorofenilo.
- Ejemplo de compuesto 89. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(trifluorometil)fenilo.
- 15 Ejemplo de compuesto 90. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-isopropilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 91. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-terc-butilfenilo.
- 20 Ejemplo de compuesto 92. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-hidroxifenilo.
- Ejemplo de compuesto 93. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-metoxifenilo.
- Ejemplo de compuesto 94. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(benzoiloxi)fenilo.
- 25 Ejemplo de compuesto 95. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 2,3-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 96. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3,4-dimetilfenilo.
- 30 Ejemplo de compuesto 97. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 2,4-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 98. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 2,5-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 99. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3,5-dimetilfenilo.
- 35 Ejemplo de compuesto 100. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 2,6-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 101. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(hidroximetil)fenilo.
- 40 Ejemplo de compuesto 102. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(1-hidroxietil)fenilo).
- Ejemplo de compuesto 103. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(1-hidroximetilpropil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 104. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 2-(hidroximetil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 105. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenilo.

Ejemplo de compuesto 106. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-(metoximetil)-3,5-dimetilfenilo.

- 5 Ejemplo de compuesto 107. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(1-hidroxibutil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 108. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-(1-metoxibutil)fenilo.

- 10 Ejemplo de compuesto 109. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-(1-hidroxibutil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 110. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-(2-hidroxietil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 111. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(2-hidroxietil)fenilo.

- 15 Ejemplo de compuesto 112. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 2-(2-hidroxietil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 113. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilfenilo.

- 20 Ejemplo de compuesto 114. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(1-hidroxietil)fenilo.

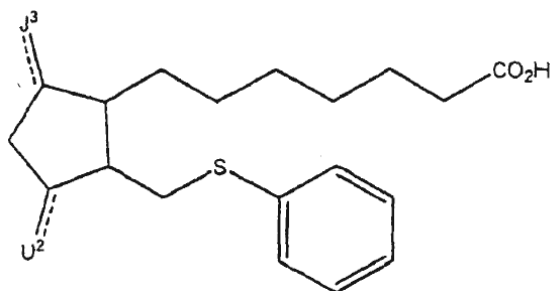
Ejemplo de compuesto 115. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(acetoximetil)-5-clorofenilo.

Ejemplo de compuesto 119. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 3-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.

- 25 Ejemplo de compuesto 120. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 61, en donde B es 4-(2-fenilpropan-2-)fenilo.

Ejemplo de compuesto 125. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 3, 7 a 22 y 39 a 123, en donde U^1 es OH

- 30 Ejemplo de compuesto 126. El compuesto de acuerdo con el ejemplo de compuesto 1, en donde dicho compuesto no es



en donde J^3 es O u OH y U^2 es OH o H.

Ejemplo de compuesto 127. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 125, en donde Z es S.

- 35 Ejemplo de compuesto 128. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 125, en donde Z es NH.

Ejemplo de compuesto 129. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 125, en donde Z es NCH_3 .

Ejemplo de compuesto 130. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 125, en donde Z es SO.

Ejemplo de compuesto 131. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 125, en donde Z es SO₂.

- 5 Ejemplo de compuesto 132. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 125, en donde Z es NSO₂CH₃.

Ejemplo de compuesto 133. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 125, en donde Z es NCOCH₃.

Ejemplo de la composición

- 10 Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 133, en donde dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

Ejemplos del medicamento

Uso de un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 133 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 ejemplos de compuesto 1 a 133 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de calvicie en una persona.

Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 133, en donde dicha composición es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

Ejemplo del método

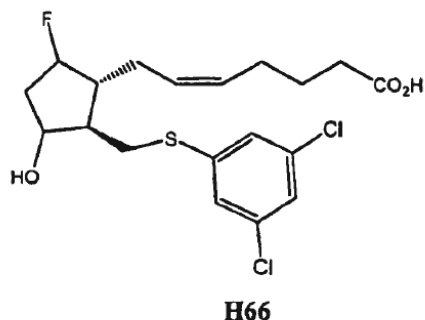
- 20 Un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 133 para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

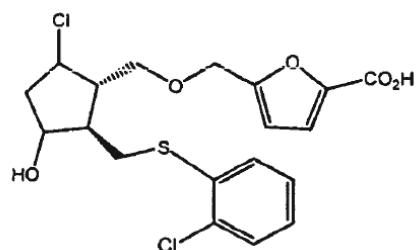
Ejemplo del kit

- 25 Un kit que comprende una composición que comprende el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 133, un recipiente e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

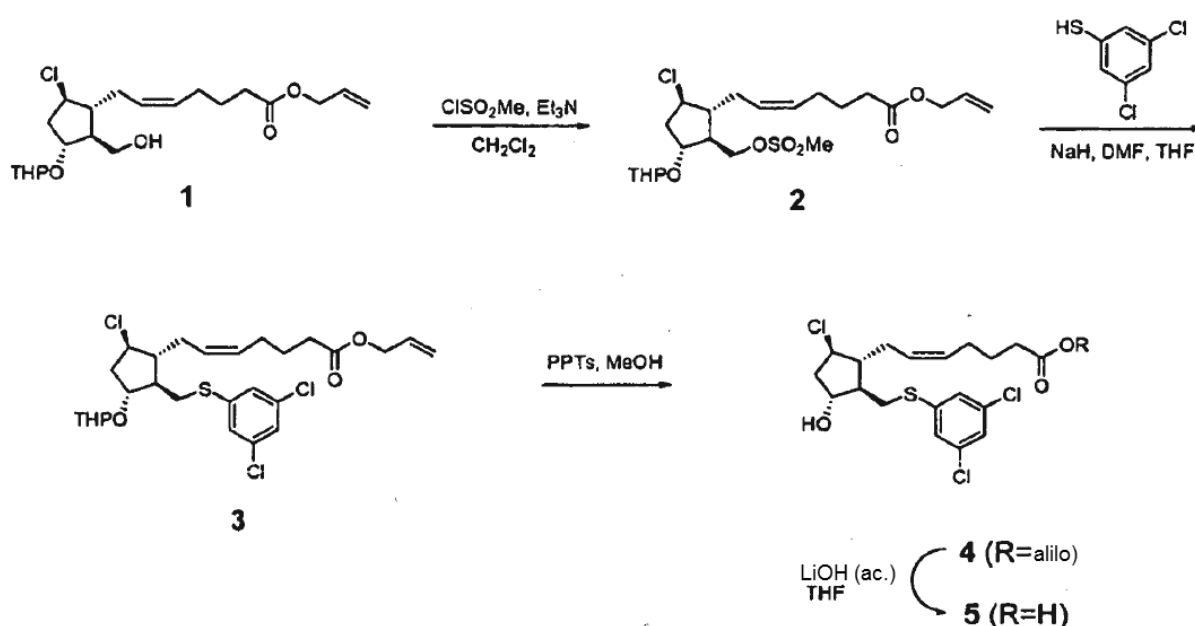
“Tratamiento”, “tratar” o cualquier otra forma de estas palabras como se usan en la presente pretenden significar uso en la diagnosis, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de la enfermedad en el ser humano u otros animales.

H66 y H68 son ejemplos hipotéticos de compuestos de utilidad.



**H68**

Métodos de síntesis



Ejemplo de síntesis 1

- 5 Ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dicloro-fenilsulfanilmetil)-3-hidroxi-ciclopentenil]-hept-5-enoico (5)

Etapa 1. Mesilación de 1 para dar 2

- 10 Trietilamina (26 μ L, 0,19 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (12 μ L, 0,15 mmol) se añadieron secuencialmente a una disolución de éster alílico de ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-hidroximetil-3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-hept-5-enoico (1, ver solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N.º 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006, 50 mg, 0,125 mmol) en CH_2Cl_2 (1,25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió 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 obtener mesilato bruto 2 que se usó son ulterior purificación.

- 15 Etapa 2. Reacción de 2 para dar tiol 3

- 20 Una disolución de 3,5-diclorobenzenotiol (78 mg, 0,44 mmol) en DMF (3 mL) se añadió 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 minutos a temperatura ambiente, se añadió una disolución de mesilato 2 (bruto, ~0,125 mmol) en THF (1,2 mL). Después de una hora, la mezcla de reacción se calentó a 35°C. Después de 18 horas a 35 °C, la mezcla de reacción se dividió en 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 secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por

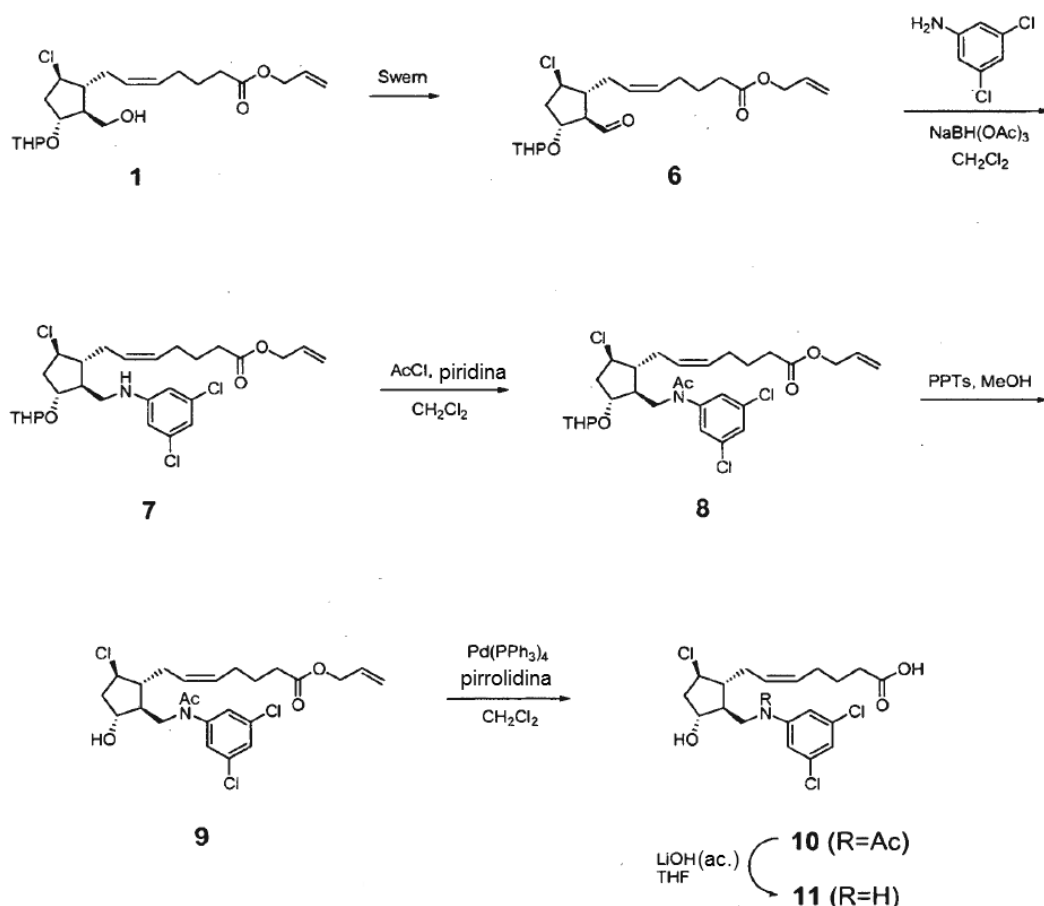
cromatografía flash en columna en 40 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio 20 mg (29% en dos etapas) de tiol 3.

Etapas 3. Desprotección de 3 para dar 4

- 5 Se añadió p-toluensulfonato de piridinio (PPTs, 1 mg, 0,004 mmol) a una disolución de 3 (20 mg, 0,035 mmol) en metanol (0,35 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante la noche, luego se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía flash en columna en 4 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio 11 mg (65%) de alcohol 4.

Etapas 4. Saponificación de 4 para dar 5

- 10 Se añadió hidróxido de litio (92 µL de una disolución acuosa 1,0 M, 0,092 mmol) a una disolución de éster 4 (11 mg, 0,023 mmol) en THF (0,1 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en 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 obtener 8 mg (79%) del compuesto del título (5).



- 15 Ejemplo de síntesis 2

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-2-{[acetil-(3,5-dicloro-fenil)-amino]-metil}-5-cloro-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico (10)

Etapas 1. Oxidación de 1 para dar 6

- 20 Se añadió DMSO (47 µL, 0,66 mmol) se añadió a una disolución de cloruro de oxalilo (26 µL, 0,29 mmol) en CH₂Cl₂ (0,25 mL) a -78 °C. Después de 15 min, se añadió una disolución de alcohol 1 (125 mg, 0,31 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL + 0,5 mL de enjuague). Después de 15 min a -78 °C, se añadió trietilamina (272 µL, 1,95 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre NaHCO₃ acuoso saturado (3 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 bruto por cromatografía flash en columna en gel de sílice (30% de EtOAc / hexano) dio como resultado 90 mg (72%) de aldehído 6.

Etapa 2. Aminación reductora para dar 7

- 5 Se añadió 3,5-dicloroanilina (57 mg, 0,35 mmol) a una disolución de aldehído 6 (90 mg, 0,23 mmol) en CH₂Cl₂ (1,75 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (74 mg, 0,35 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre NaHCO₃ acuoso saturado (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 lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía flash en columna en 4 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 120 mg de una mezcla inseparable de producto deseado 7 y 3,5-dicloroanilina que se usó sin ulterior purificación.

Etapa 3. Acilación de 7 para dar 8

- 15 Se añadieron piridina (17 µL, 0,21 mmol) y cloruro de acetilo (14 µL, 0,20 mmol) de modo secuencial a una disolución de amina impura 7 (~32 mg, ~0,059 mmol) en CH₂Cl₂ (0,1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió 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. La purificación del residuo bruto por cromatografía flash en columna en 4 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 22 mg (64%) de acetato 8.

Etapa 4. Desprotección de 8 para dar 9

- 25 Se añadió PPTs (1 mg, 0,004 mmol) a una disolución de 8 (22 mg, 0,037 mmol) en metanol (0,38 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante la noche, luego se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía flash en columna en 4 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 19 mg (cuant.) de alcohol 9.

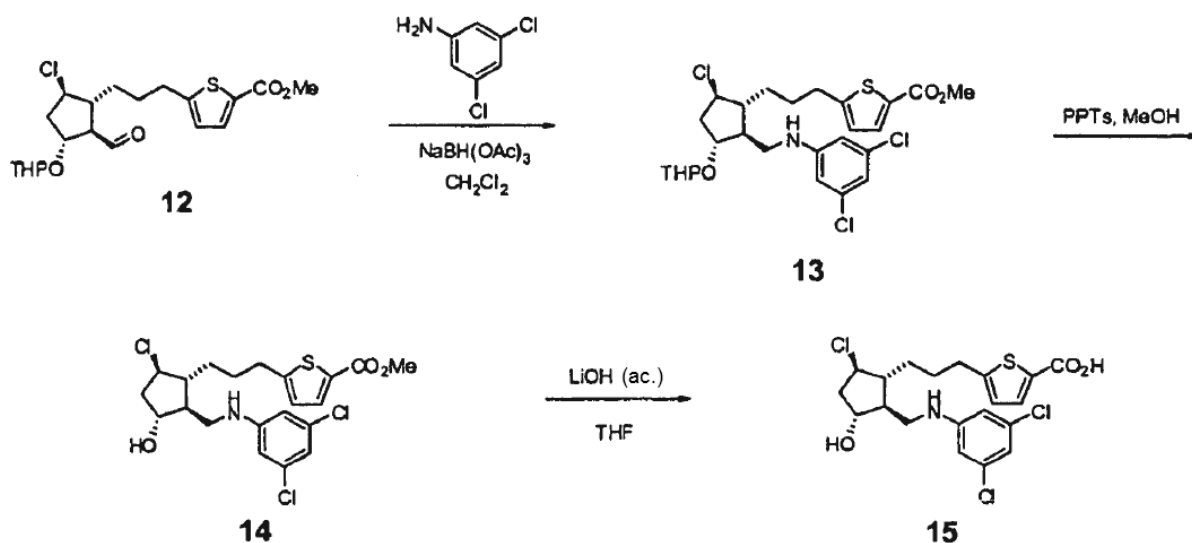
Etapa 5. Desprotección de 9 para dar 10

- 30 Se añadieron pirrolidina (3 µL, 0,036 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 mg, 0,0017 mmol) a una disolución de éster alílico 9 (19 mg, 0,038 mmol) en CH₂Cl₂ (0,4 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió 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 bruto por cromatografía flash en columna en 4 g de gel de sílice (2 x, 10% de MeOH / CH₂Cl₂) dio como resultado 5 mg (29%) del compuesto del título (10).

Ejemplo de síntesis 3

Ácido (Z)-7-[(1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-[(3,5-dicloro-fenilamino)-metil]-3-hidroxi-ciclopentil]-hept-5-enoico (11)

- 35 Se añadió hidróxido de litio (21 µL de una disolución acuosa 1,0 M, 0,021 mmol) a una disolución de acetato 10 (2 mg, 0,004 mmol) en THF (0,2 mL). Tras agitar durante 3 d a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió 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 obtener 1 mg (55%) del compuesto del título (11).



Ejemplo de síntesis 4

Ácido 5-(3-((1R,2S,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenilamino)metil)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofen-2-carboxílico (15)

Etapa 1. Aminación reductora para dar 13

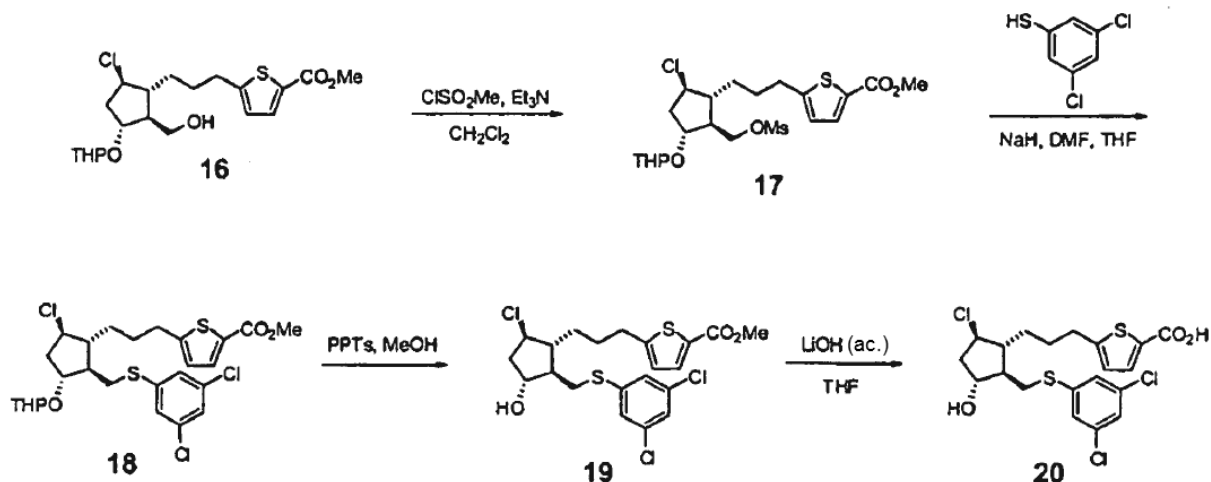
- 5 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0,62 mmol) en una porción a una disolución de 3,5-dicloroanilina (101 mg, 0,63 mmol) a una disolución de aldehído 12 (ver la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N.º 60/947.904, presentada el 3 de julio de 2007, 130 mg, 0,31 mmol) en CH_2Cl_2 (3,1 mL) a temperatura ambiente. Después de 3 d a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió 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 bruto por cromatografía en 12 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 100 mg (57%) del producto deseado 13.

Etapa 4. Desprotección de 13 para dar 14

- 15 Se añadió PPTs (1 mg, 0,004 mmol) a una disolución de 13 (30 mg, 0,053 mmol) en metanol (0,5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante la noche durante 18 horas, luego se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía flash en columna en 4 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 20 mg (78%) de alcohol 14.

Etapa 5. Saponificación de 14 para dar 15

- 20 Se añadieron hidróxido de litio (0,20 mL de una disolución acuosa 1,0 M, 0,20 mmol) a una disolución de éster 14 (20 mg, 0,042 mmol) en THF (0,2 mL). Después de agitar a 40 °C durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se dividió 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 bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 4 mg (21%) del compuesto del título (15).



Ejemplo de síntesis 5

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofeniltio)metil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofen-2-carboxílico (20)

Etapa 1. Mesilación de 16 para dar 17

- 5 Se añadió trietilamina (25 μ L, 0,18 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (11 μ L, 0,14 mmol) de modo secuencial a una disolución de alcohol 16 (ver la patente de los Estados Unidos 7.429.669, presentada el 19 de junio de 2007, 50 mg, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1,2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió 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 dar mesilato bruto 17 que se usó sin ulterior purificación.

Etapa 2. Reacción de 17 para dar tiol 18

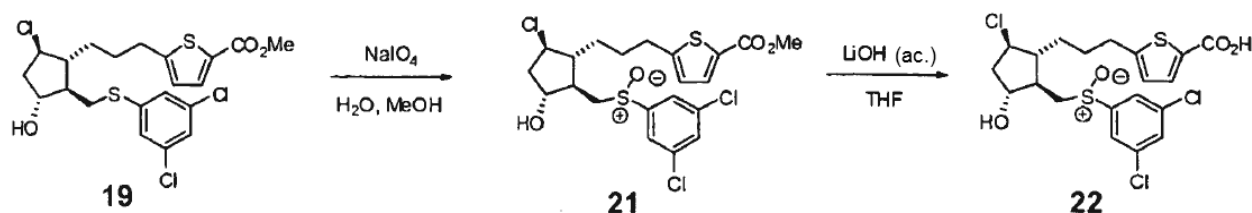
- 15 Se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite, 17 mg, 0,42 mmol) a una disolución de 3,5-diclorobenzenotiol (75 mg, 0,42 mmol) en DMF (4 mL) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió una disolución de mesilato 17 (bruto, ~0,12 mmol) en THF (1,2 mL) por medio de una jeringa y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 18 horas a 60 °C, la mezcla de reacción se enfrió y se dividió en 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 bruto por cromatografía en 12 g de gel de sílice (100% de hexano $\rightarrow$ 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 10 mg (14% en dos etapas) de tiol 18.

Etapa 3. Desprotección de 18 para dar 19

- 25 Se añadió PPTs (4,3 mg, 0,017 mmol) a una disolución de 18 (10 mg, 0,017 mL) en metanol (0,17 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante la noche, luego se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 4 g de gel de sílice (100% de hexano $\rightarrow$ 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 8 mg (94%) de alcohol 19.

Etapa 4. Saponificación de 19 para dar 20

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 del título (20).



Ejemplo de síntesis 6

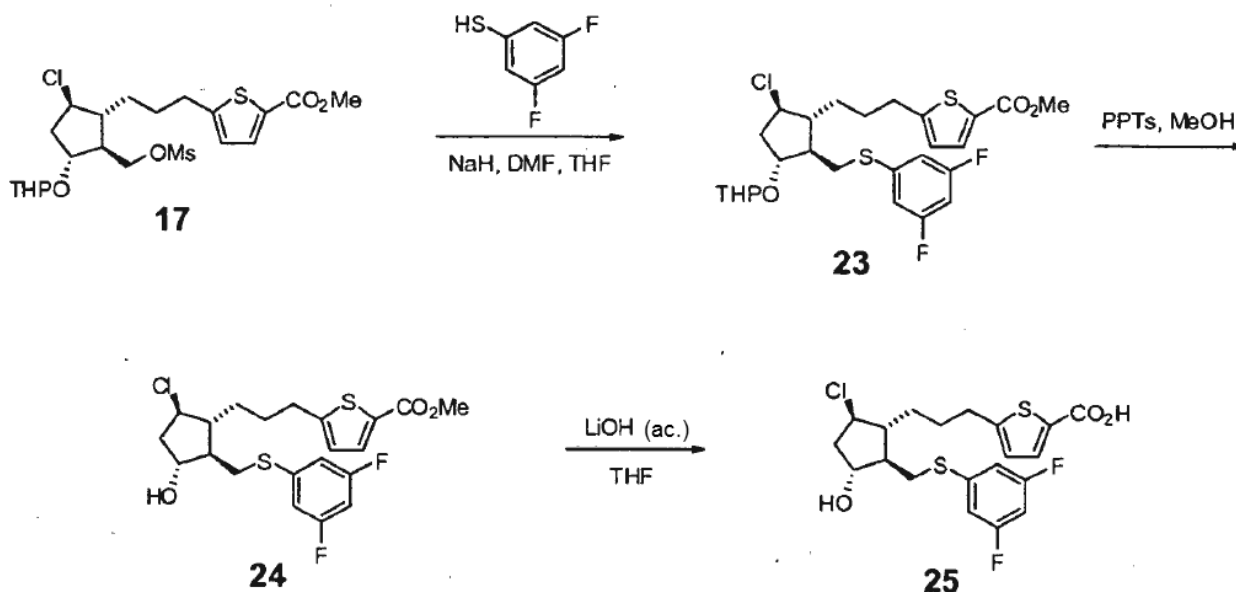
Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofenilsulfinil)metil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofen-2-carboxílico (22)

Etapa 1. Oxidación de 19 para dar 21

- 5 Se añadió peryodato de sodio (9 mg, 0,042 mmol) en agua (0,2 mL) a una disolución de tiol 19 (10 mg, 0,020 mmol) en MeOH (0,2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía preparativa en capa fina en 4 g de gel de sílice (10% de MeOH / CH_2Cl_2) dio 3 mg (29%) de sulfóxido 21.

Etapa 2. Saponificación de 21 para dar 22

- 10 Se añadió hidróxido de litio (0,05 mL de una disolución acuosa 1,0 M, 0,05 mmol) a una disolución de éster 21 (3 mg, 0,0059 mmol) en THF (0,05 mL) en un vial de 1 dracma y el vial se equipó con una tapa roscada superior. Después de agitar durante 5 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso (1,0 N, 1 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (5 mL). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía preparativa en capa fina en 4 g de gel de sílice (10% de MeOH / CH_2Cl_2) dio como resultado 1 mg (34%) del compuesto del título (22).
- 15



Ejemplo de síntesis 7

Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-difluorofeniltio)metil)-3-hidrox ciclopentil)propil)-tiofen-2-carboxílico (25)

Etapa 1. Reacción de 17 para dar tiol 23

- 20 Se añadió hidruro de sodio (60% en peso en aceite, 115 mg, 2,88 mmol) a una disolución de 3,5-diclorobencenotiol (421 mg, 2,88 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió una disolución de mesilato 17 (bruto, preparado a partir de 16 (300 mg, 0,72 mmol) de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 5, etapa 1, ~0,72 mmol) en THF (7,2 mL) por medio de 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 dividió en 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
- 25

orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró al vacío para obtener el tio bruto 23 que se usó sin ulterior purificación.

Etapa 2. Desprotección de 23 para dar 24

- 5 Se añadió PPTs (18 mg, 0,072 mmol) a una disolución de tior 23 (bruto, ~0,72 mmol) en metanol (24 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante la noche, luego se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo bruto por cromatografía en 12 g de gel de sílice (100% de hexano → 100% de EtOAc, gradiente) dio como resultado 7 mg (2%) de alcohol puro 24 y 125 mg de 24 contaminado con una impureza.

Etapa 3. Saponificación de 24 para dar 25

- 10 Se convirtió el éster 24 (7 mg, 0,015 mmol) en 4 mg (59%) del compuesto del título (25) de acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4, etapa 5, con las siguientes modificaciones: la extracción se llevó a cabo sin CH_2Cl_2 en vez de EtOAc y el gradiente de cromatografía era $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\%$ de MeOH/ CH_2Cl_2 .

- 15 La cadena α A se puede modificar por los siguientes procedimientos o adaptando los procedimientos hallados en la patente de los Estados Unidos 7.429.669 presentada el 19 de junio de 2007, en donde se usa un análogo de la lactona de Corey como el 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 requeridos se describen en Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 58, 138-148, y Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 59, 2533-2544. De modo alternativo, el análogo de lactona de Corey intermediaria se puede reducir en el correspondiente alcohol primario, que luego se puede manipular por medio de métodos conocidos en el arte en compuestos que llevan un heteroátomo en el átomo 5 (por
- 20 alquilación del alcohol o el tior derivado), 4 (por alargamiento de la cadena en un átomo (por ejemplo, por homologación por medio del correspondiente aldehído) o 6 (por acortamiento de la cadena en un átomo (por ejemplo, por ozonólisis de un éter enólico derivado del correspondiente aldehído)) del término ácido.

Se pueden obtener diferentes sustituyentes de J^1 , J^2 y U^1 según los siguientes procedimientos o adaptando los procedimientos hallados en los siguientes documentos:

- 25 patente de los Estados Unidos 7.429.669

patente de los Estados Unidos 7.491.844, presentada el 20 de abril de 2007;

solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 11/690.678, presentada el 23 de mayo de 2007;

patente de los Estados Unidos 7.439.372, presentada el 1 de mayo de 2007; y

patente de los Estados Unidos 7.547.727, presentada el 11 de mayo de 2007.

- 30 Los análogos de 3,5-dicloroanilina se pueden obtener en comercios o se pueden preparar a partir de compuestos de nitroarilo asequibles en comercios por reducción. Otras aminas aromáticas (o heteroaromáticas) se pueden preparar a partir del correspondiente haluro de arilo (o heteroarilo) o sulfonato usando benzófenona imina o según procedimientos o adaptando procedimientos descritos por Buchwald, et al. (por ejemplo, J. Org. Chem. 2006, 71, 430-433 y Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6367-6370). De modo alternativo, el resto de hidrometilo intermediario (en
- 35 compuestos como 1 y sus análogos) se pueden convertir en la correspondiente amina primaria, por ejemplo, por medio de un intermediario sulfonato que reacciona con azida sódica, seguido por reacción en una amina primaria. Esta amina se puede arilar (o heteroarilar) luego por medio del procedimiento de Buchwald descrito con anterioridad.

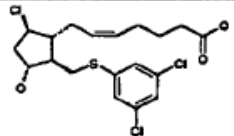
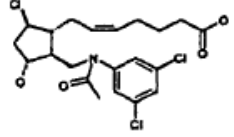
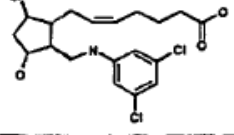
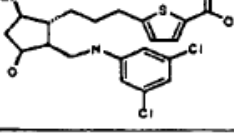
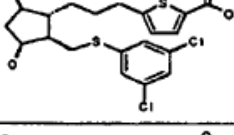
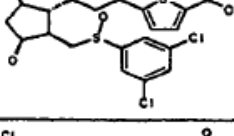
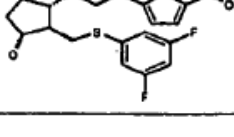
- Los análogos de 3,5-diclorobenciltiol se pueden obtener en comercios. Otros sulfuros aromáticos (o heteroaromáticos) se pueden preparar a partir del correspondiente haluro de arilo (o heteroarilo) o sulfonato usando un silil-SH o análogo de alquil-SH (seguido de desililación o desalquilación para revelar el tior requerido) según
- 40 procedimientos o adaptando procedimientos descritos por Buchwald (por ejemplo, Tetrahedron Lett. 2004, 60, 7397-7403) y Hartwig (por ejemplo, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 2180-2181). De modo alternativo, la sustitución aromática nucleofílica de NaSH con un haluro de arilo o heteroarilo apropiado se puede llevar a cabo adaptando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, ver Peach, en Patai, "The Chemistry of the Thiol Group", pt. 2, págs. 735-744, Wiley, Nueva York, 1974). En otro enfoque alternativo, el resto de hidroximetilo intermediario (en
- 45 compuestos como 1 y sus análogos) se puede convertir en el correspondiente tior (por ejemplo, por medio de un intermediario que reacciona con tioacetato de sodio, seguido de desalilación). Este tior se puede luego arilar (o heteroarilar) en azufre usando un haluro de arilo (heteroarilo) o sulfonato (ver las referencias anteriores de Buchwald y Hartwig).

- 50 La oxidación del átomo de azufre en el análogo de sulfóxido o de sulfona se puede llevar a cabo fácilmente por medio de métodos conocidos en la técnica.

Se cree que los compuestos revelados en la presente son agonistas selectivos de prostaglandina EP₂, y así, son de utilidad para el tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular y otras enfermedades o condiciones.

Ensayos in vitro

- 5 La patente de los Estados Unidos 7.427.685, presentada el 26 de octubre de 2006, describe los métodos usados para obtener los datos in vitro en la siguiente tabla.

Estructura	Datos EP2			Datos EP4		Otros Receptores (EC50 en nM)					
	flpr EC50	cAMP EC50	KI	flpr EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
	3364	0,4	22	>10000	376	NA	NA	>10000	1718	>10000	>10000
	6371	29	2090	NT	>10000	NA	NA		2683	>10000	NA
	135	0,5	18	>10000	1034	NA	NA	>10000	>10000	>10000	NA
	>10000	110	336	NT	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	59	0,11	0,3	>10000	828	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	101	0,4	12		>10000	NA	NA	NA	4209	NA	NA
	850	1,3	9	>10000	2332	NA	NA	NA		NA	

Ejemplos in vivo

La patente de los Estados Unidos N.º 7.091.231 describe los métodos usados para estos ensayos in vivo.

Ejemplo in vivo 1

- 10 El ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-((3,5-diclorofeniltio)metil)-3-hidroxiciclopentil)-tiofen-2-carboxílico (20) se ensayó en perros normotensos a 0,01%, dosificando una vez por día durante 5 días. La reducción de la presión intraocular máxima (IOP, del inglés intraocular pressure) de la línea de base era 6,3 mmHg (35%) a las 6 h; el puntaje de hiperemia de la superficie ocular máxima (OSH, del inglés ocular surface hiperemia) era 1,7 a las 52 h.

Ejemplo in vivo 2

La composición y el régimen posológico del ejemplo 1 in vivo también se ensayó en monos hipertensos inducidos por láser usando una dosis única por día. Al 0,01%, la reducción de la IOP máxima de la línea de base era 13,9 mmHg (40%) a las 24 h.

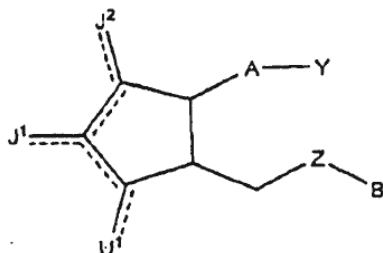
Ejemplo in vivo 3

- 5 La composición y el régimen posológico del ejemplo 1 in vivo también se usó para reducir la IOP en humanos.

10 La descripción anterior detalla métodos específicos y composiciones que se pueden emplear para poner en práctica la presente invención. Sin embargo, es obvio para el experto en la técnica que se pueden preparar otros compuestos con las propiedades farmacológicas deseadas de una manera análoga, y que los compuestos revelados también se pueden obtener a partir de diferentes compuestos de partida por medio de distintas reacciones químicas. De modo similar, se pueden preparar diferentes composiciones farmacéuticas y se pueden usar sustancialmente con el mismo resultado. Así, a pesar de que lo anterior puede aparecer en el texto, no se debe interpretar como limitativo de todo su alcance general; más bien, el ámbito de la presente invención se debe regir sólo por la interpretación legal de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

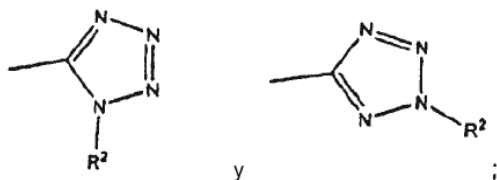
1. Un compuesto que tiene la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5 en donde una línea de puntos representa la presencia o la ausencia de un enlace:

Y es CO_2R^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, CH_2OH , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



en donde R^2 es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo sin sustituir, o bifenilo sin sustituir;

10 A es $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ o $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, en donde 1 ó 2 átomos de carbono pueden estar reemplazados con S u O;

o A es $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}-(\text{CH}_2)_o-$, en donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, ó 4, y en donde un CH_2 puede estar reemplazado con S u O; en donde Interarileno o heterointerarileno se refiere a un anillo arilo o sistema de anillos o un anillo heteroarilo o sistema de anillos que conecta dos partes de una molécula, en donde el interarileno o heterointerarileno puede estar sustituido o sin sustituir, en donde el interarileno o heterointerarileno sin sustituir no tiene sustituyentes distintos de las dos partes de la molécula que conecta, en donde el interarileno o heterointerarileno sin sustituir tiene sustituyentes además de las dos partes de la molécula que conecta, o en donde Ar es interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxasolileno e intertiazolileno sin sustituir o sin sustituir;

20 en donde los sustituyentes tienen 4 o menos átomos pesados, en donde los átomos pesados son C, N, O, S, P, F, Cl, Br y/o I en cualquier combinación estable y en donde cualquier cantidad de átomos de hidrógeno requeridos también será incluida; o

en donde, además de los átomos enumerados con anterioridad, un sustituyente también tiene un catión metálico o cualquier otro catión estable que tiene un átomo no enumerado con anterioridad si el sustituyente es ácido y la forma salina es estable, en donde cualquier catión de la sal no se cuenta en el "4 o menos átomos pesados"; o

25 en donde el sustituyente es hidrocarbilo que tiene hasta 4 átomos de carbono, incluyendo alquilo de hasta C_4 , alquenilo y alquinilo;

hidrocarbilo hasta C_3 ; un ácido orgánico que incluye CO_2H , SO_3H , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, y sus sales; CF_3 , halo que incluye F, Cl o Br; hidroxilo; NH_2 y grupos funcionales alquilamina de hasta C_3 ; u otros sustituyentes que contienen N o S

30 incluyendo CN y NO_2 ,

U^1 es OH;

J^1 es hidrógeno;

J^2 es F, Cl, Br, I, CN o CF_3 ;

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

B es un grupo fenilo o piridinilo sustituido o sin sustituir, cuando B está sustituido,

5 B tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en donde cada sustituyente tiene uno o más átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, oxígeno, azufre o nitrógeno, y en donde todos los sustituyentes tomados juntos consisten en 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9 átomos de flúor, 0, 1, 2 ó 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 ó 3 átomos de bromo; 0, 1, 2, ó 3 átomos de oxígeno; 0, 1, 2 ó 3 átomos de azufre; 0, 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno y la cantidad de átomos de hidrógeno necesaria; o

B tiene un sustituyente de la fórmula C_aH_bO_c; en donde a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ó 9, b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19; y c es 0, 1, 2 ó 3, o

10 B tiene 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes de alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, o

B tiene un sustituyente de hidroxialquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono y 1 ó 2 restos de hidroxilo

B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de halógeno; o

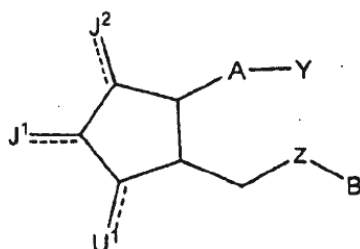
B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de cloro; o

15 B tiene 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes de trifluorometilo; o

B tiene un sustituyente de hidroxilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B es un fenilo sustituido o sin sustituir.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula



20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde B es fenilo que tiene de 0 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es (Z)-6-hex-4-enilo.

25 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde J² es Cl.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Z es S.

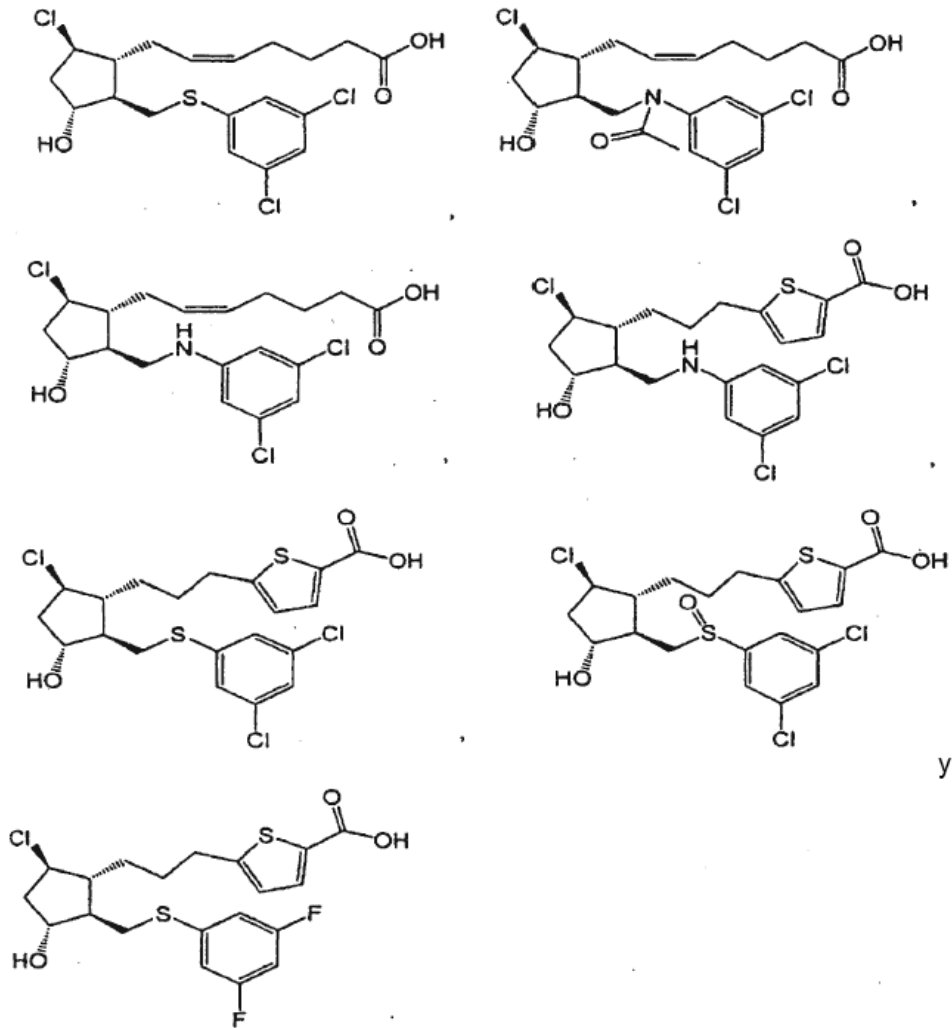
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Z es SO.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Z es NH.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Z es NCOCH₃.

30 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde J¹ es hidrógeno; J² se selecciona de F y Cl, y Z es S, SO, NH o NCOR.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada de:



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para reducir la presión intraocular.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para tratar el glaucoma.