

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 863**

51 Int. Cl.:

C07D 213/57	(2006.01)	C07C 405/00	(2006.01)
C07D 215/14	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 215/26	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
C07D 257/04	(2006.01)	C07D 417/08	(2006.01)
C07D 277/56	(2006.01)	C07F 9/58	(2006.01)
C07D 307/68	(2006.01)	C07F 9/38	(2006.01)
C07D 307/79	(2006.01)		
C07D 333/16	(2006.01)		
C07D 333/38	(2006.01)		
C07D 333/54	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2007 E 07812705 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2043993**

54 Título: **Derivados de ciclopentano como agentes antiglaucoma**

30 Prioridad:

11.07.2006 US 806947 P

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

02.11.2015

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:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

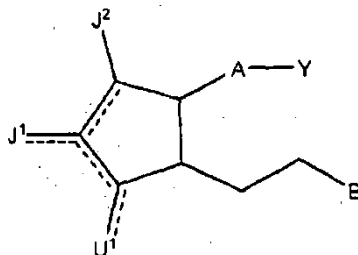
ES 2 549 863 T3

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 como agentes antiglaucoma

En la presente memoria descriptiva se describen compuestos de fórmula



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo, que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional de tetrazolilo;

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

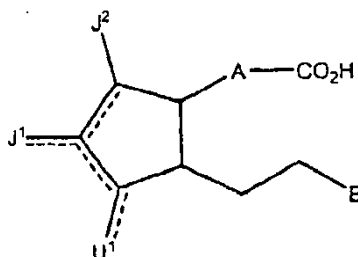
U^1 es independientemente hidrógeno, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN, o O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono;

15 J^1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ;

J^2 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ; y

B es arilo o heteroarilo.

También se describe en la presente memoria un ácido carboxílico, teniendo dicho ácido carboxílico una estructura



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

25 A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden reemplazarse por S o O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que un CH_2 puede reemplazarse por S o O;

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

J^1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ;

30 J^2 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 , y B es arilo o heteroarilo.

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

Además, 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.

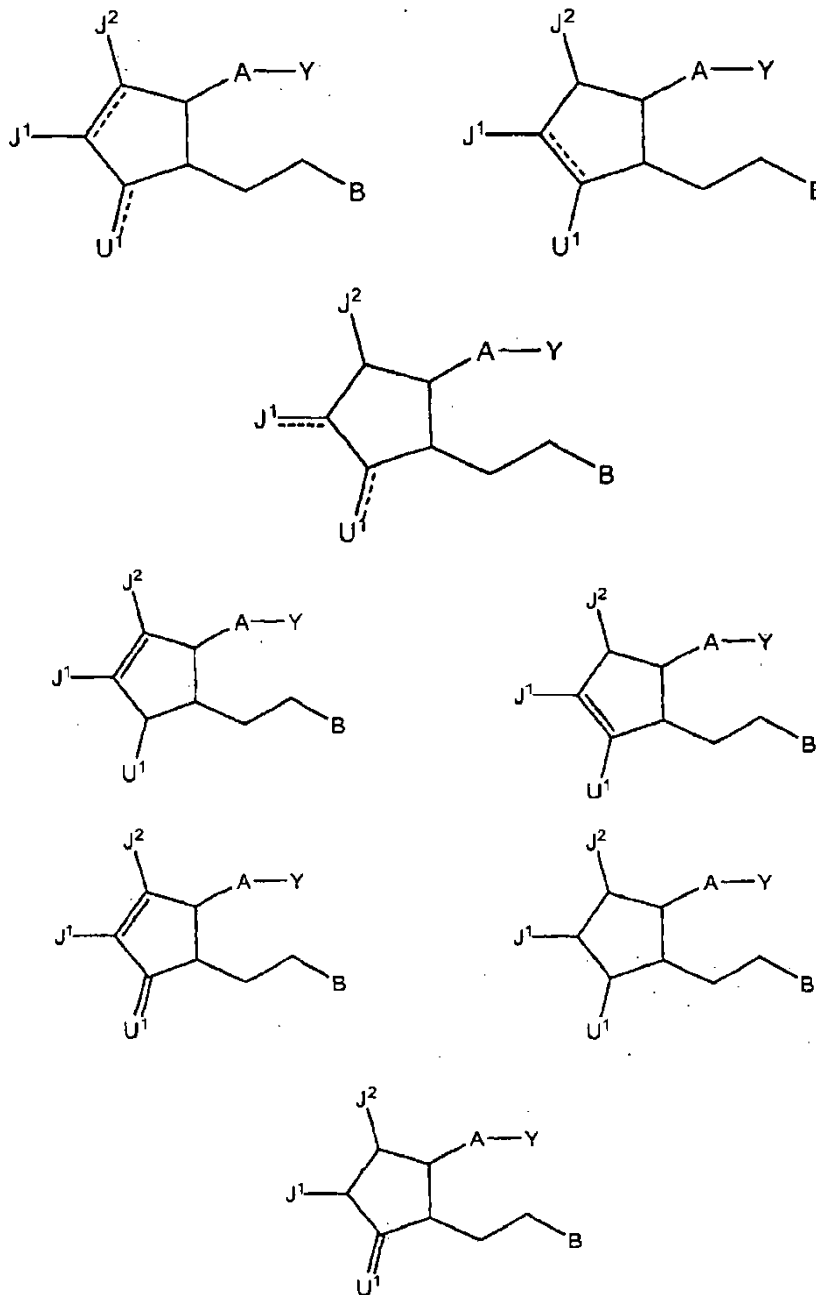
5

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.

También se contempla una realización que comprende el compuesto de la estructura.

Ya que una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un enlace, son posibles compuestos tales como los conformes a las estructuras siguientes.

10



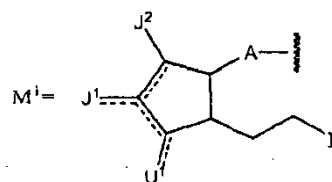
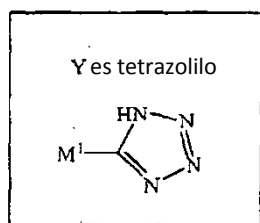
15

Un grupo funcional ácido orgánico es un grupo funcional ácido o una molécula orgánica ácida. Los grupos funcionales ácidos orgánicos pueden comprender un óxido de carbono, azufre o fósforo. De este modo, en ciertos compuestos Y es un grupo funcional de ácido carboxílico, ácido sulfónico o ácido fosfónico.

Adicionalmente, también está contemplado una amida o éster de uno de los ácidos orgánicos mencionados anteriormente, que comprende hasta 14 átomos de carbono. En un éster, un resto de hidrocarbilo reemplaza a un átomo de hidrógeno de un ácido tal en un éster de ácido carboxílico, por ejemplo, CO₂Me, CO₂Et, etc.

En una amida, un grupo de amina reemplaza a un OH del ácido. Los ejemplos de amidas incluyen CON(R²)₂, CON(OR²)R², CON(CH₂CH₂OH)₂, y CONH(CH₂CH₂OH) en las que R² es independientemente H, alquilo C₁-C₆, fenilo o bifenilo. Los restos tales como CONHSO₂R² son también amidas de ácido carboxílico, a pesar del hecho de que también pueden considerarse amidas del ácido sulfónico R₂-SO₃H. Las siguientes amidas también se contemplan específicamente, CONSO₂-bifenilol, CONSO₂-fenilo, CONSO₂-heteroarilo y CONSO₂-naftilo. El bifenilo, fenilo, heteroarilo o naftilo puede estar sustituido o sin sustituir.

"Hasta 14 átomos de carbono" quiere decir que todo el resto Y, que incluye el carbono carbonílico de un éster o amida de ácido carboxílico, y ambos átomos de carbono en el -CH₂O-C de un éter tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Finalmente, Y puede ser un grupo funcional de tetrazolilo. Los ejemplos de compuestos con el Y identificado se representan a continuación. En estos ejemplos, R es H o hidrocarbilo, sujeto a las restricciones definidas en la presente memoria. Cada estructura siguiente representa una realización específica que está contemplada individualmente, así como sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de compuestos que se representan mediante las estructuras. Sin embargo, son posibles otros ejemplos que no caen dentro del alcance de las estructuras mostradas a continuación.

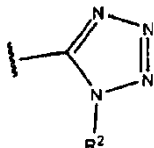


Ácido orgánicos	Ésteres	Amidas
M ¹ -CO ₂ H	M ₁ -CO ₂ R	M ¹ -CO ₂ NR ₂
Ácido carboxílico	Éster de ácido carboxílico	Amida de ácido carboxílico
M ¹ -P(O)(OH) ₂	M ¹ -P(O)(OH)R	M ¹ -P(O)(OH)NR ₂
Ácido fosfónico	Éster de ácido fosfónico	Amida de ácido fosfónico
M ¹ -SO ₃ H	M ¹ -SO ₃ R	M ¹ -SO ₃ NR ₂
Ácido sulfónico	Éster de ácido sulfónico	Amida de ácido sulfónico
M ¹ -CH ₂ OH	M ¹ -CH ₂ OR	
Y es hidroximetilo	Éter	

Un grupo funcional de tetrazolilo sin sustituir tiene dos forma tautómeras, que pueden la una en la otra rápidamente en medios acuosos o biológicos, y son de este modo equivalentes el uno y el otro. Estos tautómeros se muestran a continuación.

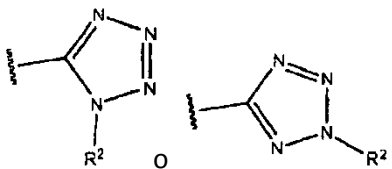


- 5 Adicionalmente, si R^2 es alquilo C_1-C_6 , fenilo o bifenilo, también son posibles otras formas isómeras del grupo funcional de tetrazolilo, tales como la que se muestra a continuación, se consideran dentro del alcance de la expresión "tetrazolilo" tetrazolilos sin sustituir y sustituidos hasta C_{12} ".



- 10 En una realización, Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo, que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional de tetrazolilo.

En otra realización, Y es CO_2R^2 , $CON(R^2)_2$, $CON(OR^2)R^2$, $CON(CH_2CH_2OH)_2$, $CONH(CH_2CH_2OH)$, CH_2OH , $P(O)(OH)_2$, $CONHSO_2R^2$, $SO_2N(R^2)_2$, SO_2NHR^2 ,

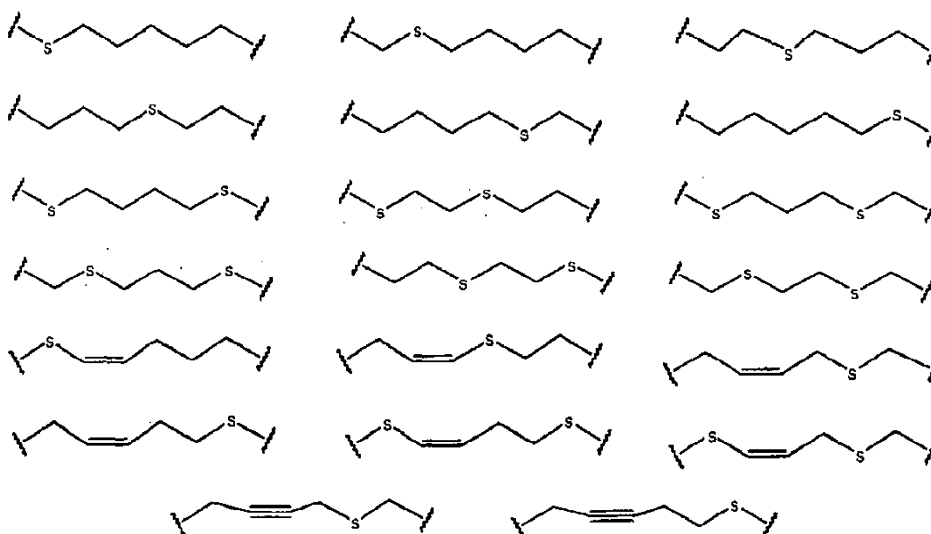


- 15 en los que R^2 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 , fenilo sin sustituir o bifenilo sin sustituir.

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

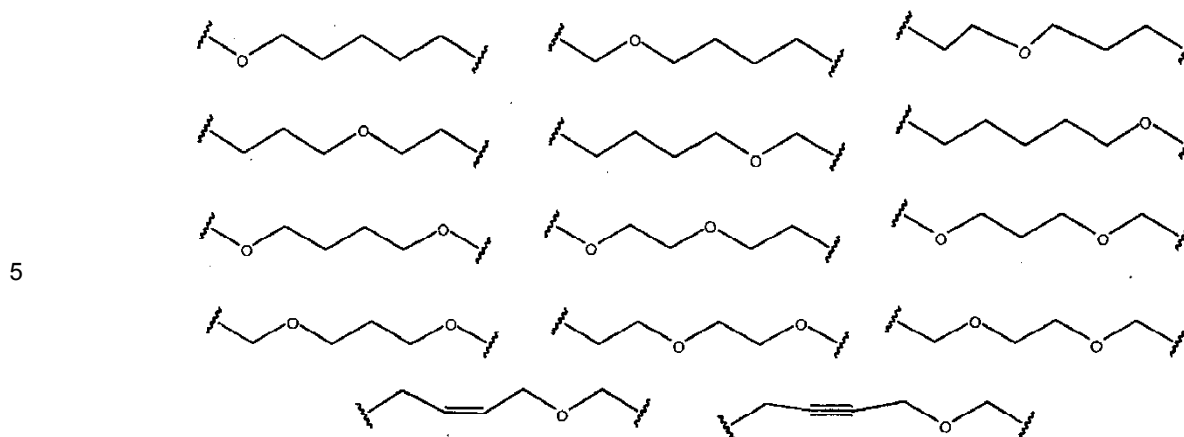
A puede ser $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.

- 20 Alternativamente, A puede ser un grupo que está relacionado con uno de estos tres restos en cuanto cualquier carbono se reemplaza con S o O. Por ejemplo, A puede ser un resto en el que S reemplaza uno o dos átomos de carbono tales como uno de los siguientes o similar.

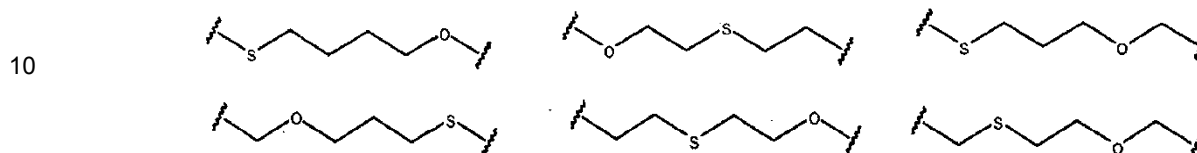


25

Alternativamente, A puede ser un resto en el que O reemplaza uno o dos átomos de carbono tales como uno de los siguientes o similar.



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



Alternativamente, en ciertas realizaciones A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que un CH_2 puede reemplazarse con S o O. En otras palabras,

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

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

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

20 En otra realización, la suma de m y o es 2, 3, o 4, en la que un CH_2 puede reemplazarse con S o O.

En otra realización, la suma de m y o es 3, en la que un CH_2 puede reemplazarse con S o O.

En otra realización, la suma de m y o es 2, en la que un CH_2 puede reemplazarse con S o O.

En otra realización, la suma de m y o es 4, en la que un CH_2 puede reemplazarse con S o O.

25 Interarileno o heterointerarileno hace referencia a un anillo o sistema de anillos arílico o un anillo o sistema de anillos heteroarílico que conecta dos partes diferentes de una molécula, es decir, las dos partes están unidas al anillo en dos posiciones distintas del anillo. El Interarileno o heterointerarileno puede estar sustituidos o sin sustituir. El interarileno o heterointerarileno sin sustituir no tiene otros sustituyentes diferentes a las dos partes de la molécula que conecta. El interarileno o heterointerarileno sustituido tiene sustituyentes además de las dos partes de la molécula que conecta.

30 En una realización, Ar es interfenileno, intertienileno, interfurileno, interpiridinileno, interoxazolileno y intertiazolileno. En otra realización Ar es interfenileno (Ph). En otra realización A es $-(CH_2)_2-Ph-$. El sustituyente puede tener 4 o menos átomos pesados, en el que los átomos pesados son C, N, O, S, P, F, Cl, Br y/o I in cualquier combinación estable. También se incluirá cualquier número de átomos de hidrógeno que se necesiten para un sustituyente particular. Un sustituyente debe ser lo suficientemente estable para que el compuesto sea útil como se describe en la presente memoria. Además de los átomos listados anteriormente, un sustituyente puede tener también un catión metálico o cualquier otro catión estable con un átomo no listado anteriormente si el sustituyente es ácido y la forma de sal es estable. Por ejemplo, $-OH$ puede formar una sal de $-O^-Na^+$ o CO_2H puede formar una sal de $CO_2^-K^+$.

35

Cualquier catión de la sal no se cuenta en la expresión "4 o menos átomos pesados" De este modo, el sustituyente puede ser hidrocarbilo con hasta 4 átomos de carbono, que incluye alquilo hasta C₄, alquenilo, alquinilo y similares;

hidrocarbiloxi hasta C₃;

ácido orgánico tal como CO₂H, SO₃H, P(O)(OH)₂, y similares, y sus sales;

5 CF₃;

halo, tal como F, Cl, o Br;

hidroxilo;

NH₂ y grupos funcionales de alquilamina hasta C₃;

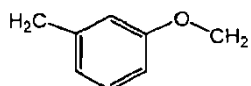
otros sustituyentes que contienen N o S tales como CN, NO₂, y similares;

10 y semejantes.

En una realización A es -(CH₂)_m-Ph-(CH₂)_o- en el que la suma de m y o es 1, 2, o 3, y en el que un CH₂ puede reemplazarse con S o O.

En otra realización A es -CH₂-Ar-OCH₂-. En otra realización A es -CH₂-Ph-OCH₂-. En otra realización, Ph está unido en las posiciones 1 y 3, conocido de otra manera como *m*-interfenileno, tal como cuando A tiene la estructura mostrada a continuación.

15



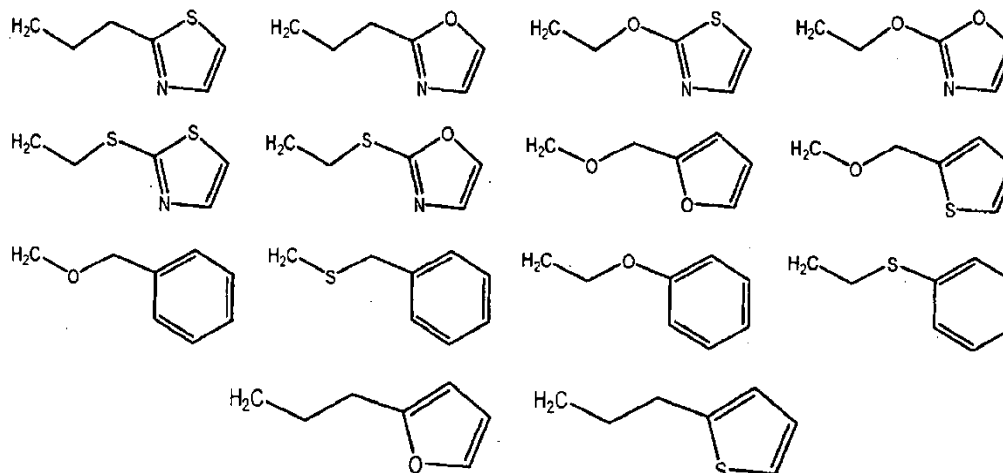
En otra realización A es -(CH₂)₆-, *cis*-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-, o -CH₂C≡C-(CH₂)₃-, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden reemplazarse con S o O; o A es -(CH₂)₂-Ph- en el que un CH₂ puede reemplazarse con S o O.

20

En otra realización A es -(CH₂)₆-, *cis*-CH₂CH=CH-(CH₂)₃-, o -CH₂C≡C-(CH₂)₃-, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden reemplazarse con S o O; o A es -(CH₂)₂-Ph-.

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

25



En otra realización A es -CH₂OCH₂Ar.

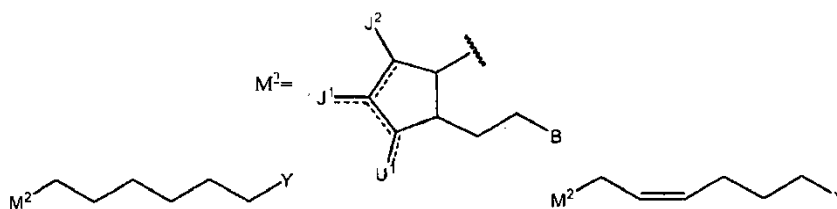
En otra realización A es -CH₂SCH₂Ar.

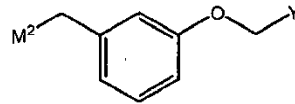
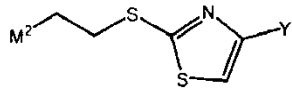
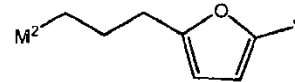
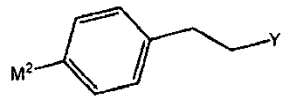
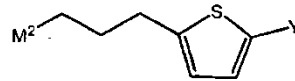
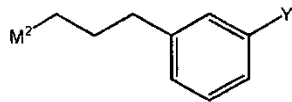
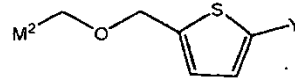
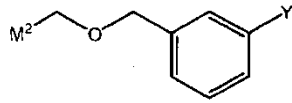
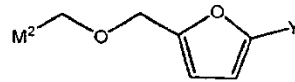
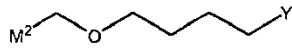
En otra realización A es -(CH₂)₃Ar.

30 En otra realización A es -CH₂O(CH₂)₄.

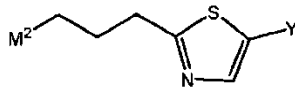
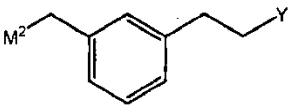
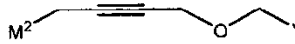
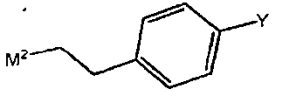
En otra realización A es -CH₂S(CH₂)₄.

- En otra realización A es $-(CH_2)_6-$.
- En otra realización A es *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$.
- En otra realización A es $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$.
- En otra realización A es $-S(CH_2)_3S(CH_2)_2-$.
- 5 En otra realización A es $-(CH_2)_4OCH_2-$.
- En otra realización A es *cis*- $CH_2CH=CH-CH_2OCH_2-$.
- En otra realización A es $-CH_2CH\equiv CH-CH_2OCH_2-$.
- En otra realización A es $-(CH_2)_2S(CH_2)_3-$.
- En otra realización A es $-CH_2-Ph-OCH_2-$, en el que Ph es interfenileno.
- 10 En otra realización A es $-CH_2-mPh-OCH_2-$, en el que mPh es *m*-interfenileno.
- En otra realización A es $-CH_2-O-(CH_2)_4-$.
- En otra realización A es $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, en el que Ar es 2,5-interfenileno.
- En otra realización A es $-CH_2-O-CH_2-Ar-$, en el que Ar es 2,5-interfurileno.
- En otra realización A es (3-metilfenoxi)metilo.
- 15 En otra realización A es (4-but-2-iniloxi)metilo.
- 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-metoximetilfenilo.
- En otra realización A es 3-(3-propilfenilo).
- 20 En otra realización A es 3-metilfenilo.
- En otra realización A es 4-(2-etil)fenilo.
- En otra realización A es 4-fenetilo.
- En otra realización A es 4-metoxibutilo.
- En otra realización A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.
- 25 En otra realización A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.
- En otra realización A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.
- 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.
- 30 Son posibles los compuestos conforme a cada una de las estructuras representadas a continuación.





5



U¹ es independientemente O, S, F, Cl, Br, I, CN, o O-alquilo con 1, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono.

En otra realización, U¹ es hidrógeno.

10 En otra realización, U¹ es OH.

En otra realización, U¹ es O.

En otra realización, U¹ es S.

En otra realización, U¹ es F.

En otra realización, U¹ es Cl.

15 En otra realización, U¹ es Br.

En otra realización, U¹ es I.

En otra realización, U¹ es CN.

En otra realización, U¹ es O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.

20 J¹ es hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF₃.

En otra realización, J¹ es F.

En otra realización, J¹ es Cl.

En otra realización, J¹ es Br.

En otra realización, J¹ es I.

En otra realización, J¹ es O.

En otra realización, J¹ es OH.

En otra realización, J¹ es CN.

5 En otra realización, J¹ es O-alquilo con 1, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono.

En otra realización, J¹ es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

En otra realización, J¹ es CF₃.

En otra realización, J² es hidrógeno.

En otra realización, J² es F.

10 En otra realización, J² es Cl.

En otra realización, J² es Br.

En otra realización, J² es I.

En otra realización, J² es CN.

15 J² es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono, alquilo con 1,2, 3,4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF₃.

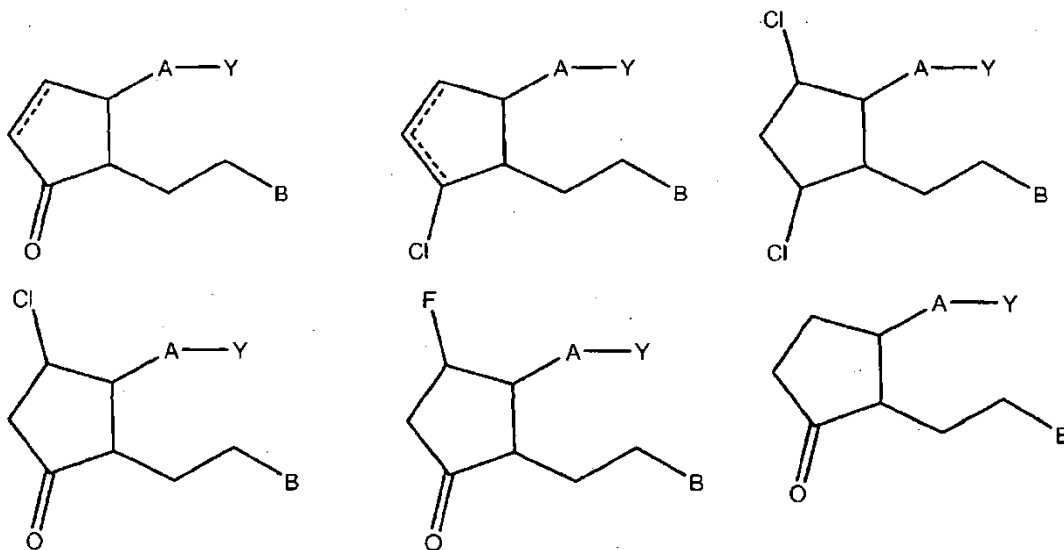
En otra realización, J¹ es hidrógeno.

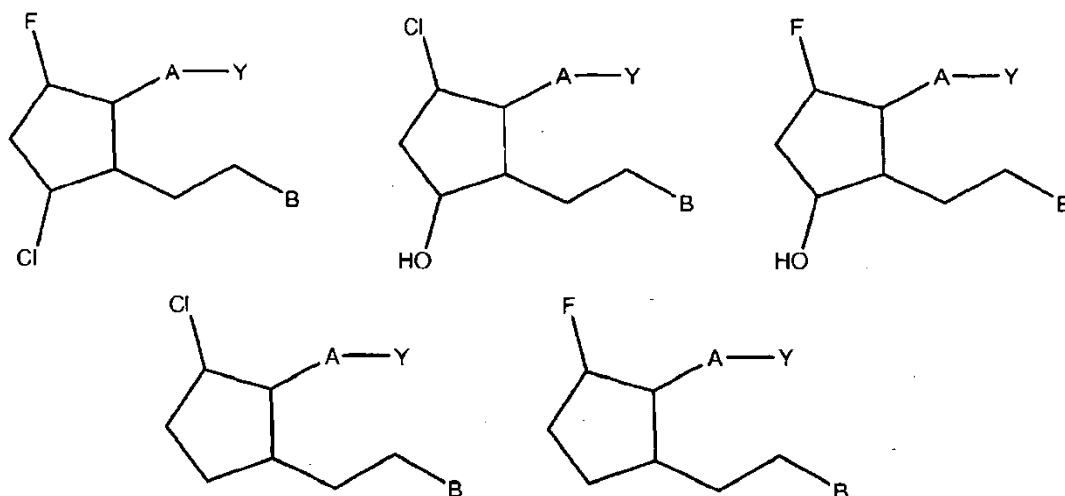
En otra realización, J² es O-alquilo con 1, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono.

En otra realización, J² es alquilo con 1,2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

En otra realización, J² es CF₃.

20 De este modo, son posibles los compuestos conforme a las estructuras mostradas a continuación.





B es arilo o heteroarilo.

Arilo es un anillo o sistema de anillos aromático tal como fenilo, naftilo, bifenilo, y similares.

- 5 Heteroarilo es un arilo con uno o más átomos de N, O, o S en el anillo, es decir, uno o más carbonos del anillo están sustituidos por N, O, y/o S. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridinilo, furilo, benzotienilo, benzofurilo, imidazolilo, indolilo, y similares.

- 10 Un sustituyente de arilo o heteroarilo puede tener hasta 20 átomos que no son hidrógeno, cada uno en cualquier combinación estable, y tantos átomos de carbono como sea necesario, en el que los átomos que no son hidrógeno son C, N, O, S, P, F, Cl, Br, y/o I en cualquier combinación estable. Sin embargo, el número total de átomos que no son hidrógeno sobre todos los sustituyentes combinados debe ser también 20 o menos. Un sustituyente debe ser suficientemente estable para que el compuesto sea útil como se ha descrito en la presente memoria. Además de los átomos listados anteriormente, un sustituyente puede tener también un catión metálico u otro catión estable con un átomo no listado anteriormente si el sustituyente es ácido y la forma de sal es estable. Por ejemplo, -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 20 átomos que no son hidrógeno. De este modo, aunque no se pretenda limitar el alcance de la invención de ninguna manera, un sustituyente puede ser:

- 15 hidrocárbilo, es decir, un resto que consiste en sólo carbono e hidrógeno tal como alquilo, alqueno, alquino, y similares, que incluyen,
- 20 hidrocárbilo lineal, ramificado o cíclico, y sus combinaciones;
- hidrocárbilo oxígeno, que significa O-hidrocárbilo tal como OCH_3 , OCH_2CH_3 , O-ciclohexilo, etc, hasta 19 átomos de carbono; otros sustituyentes de éter tales como CH_2OCH_3 , $(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, y similares;
- sustituyentes de tioéter que incluyen S-hidrocárbilo y otros sustituyentes de tioéter;
- hidroxihidrocárbilo, que significa hidrocárbilo-OH tal como CH_2OH , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, etc., hasta 19 átomos de carbono;
- 25 sustituyentes de nitrógeno tales como NO_2 , CN , y similares, que incluyen
- amino, tal como NH_2 , $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH})$, NHCH_3 , y similares;
- sustituyentes de carboxilo, tales como CO_2H , éster, amida, y similares;
- halógeno, tal como cloro, flúor, bromo, y similares
- fluorocárbilo, tal como CF_3 , CF_2CF_3 , etc.;
- 30 sustituyentes de fósforo, tales como PO_3^{2-} , y similares;
- sustituyentes de azufre, que incluyen S-hidrocárbilo, SH , SO_3H , SO_2 -hidrocárbilo, SO_3 -hidrocárbilo, y similares.

Arilo o heteroarilo sustituido puede tener tantos sustituyentes como el anillo o sistema de anillos pueda llevar, y los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. De este modo, por ejemplo, un anillo arílico o un anillo

heteroarílico puede estar sustituido con cloro y metilo; metilo, OH, y F; CN, NO₂, y etilo; y similares, que incluyen cualquier sustituyente concebible o combinación de sustituyentes posible a la luz de esta descripción.

- 5 Arilo sustituido o heteroarilo sustituido incluye también un sistema de anillos bicíclico o policíclico, en el que uno o más anillos son aromáticos y uno o más anillos no lo son. Por ejemplo, indanonilo, indanilo, indanolilo, tetralonilo, y similares, son arilos sustituidos, y también son fenilos sustituidos. Para este tipo de sistema de anillos policíclico, un anillo aromático o heteroaromático, no un anillo no aromático, debe estar unido al 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, en la que - es un enlace, el enlace es un enlace directo con un anillo aromático.

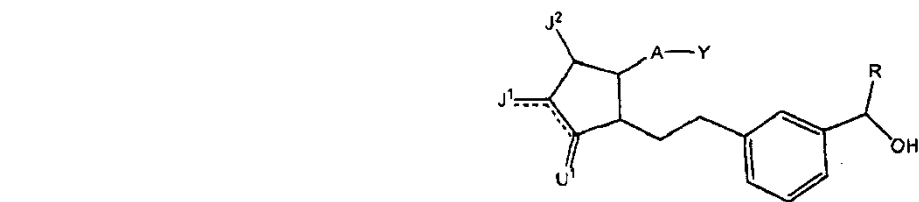
Otra realización es un compuesto conforme a la estructura



o una sal farmacéutica del mismo;

en la que R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

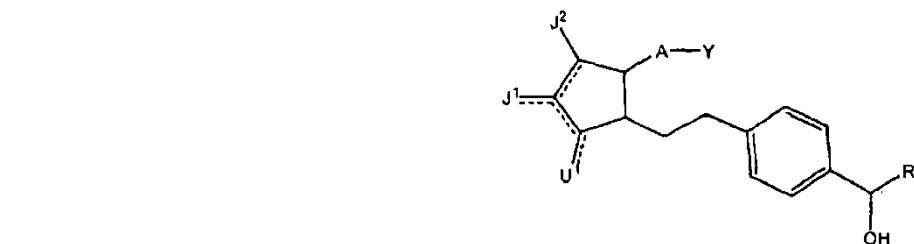
Otra realización es un compuesto conforme a la estructura



o una sal farmacéutica del mismo;

en la que R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

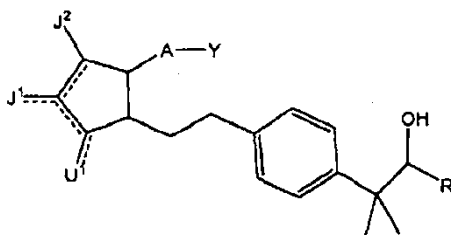
Otra realización es un compuesto conforme a la estructura



o una sal farmacéutica del mismo;

- 20 en la que R es hidrógeno o hidrocarbilo C₁₋₁₀.

Otra realización es un compuesto conforme a la estructura



hidrocarbilo "C₁₋₁₀" es un hidrocarbilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono.

Hidrocarbilo es un resto que consiste en sólo carbono e hidrógeno, e incluye, pero no está limitado a, alquilo, alqueno, alquino, y similares, y en algunos casos arilo, y sus combinaciones.

Alquilo es hidrocarbilo sin dobles o triples enlaces, que incluye:

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

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

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

- 10 los fragmentos de alquilo consisten en componentes tanto cíclicos como no cíclicos, sean lineales o ramificados, que pueden unirse al resto de la molécula en cualquier posición disponible, que incluye átomos de carbonos extremos, internos o de anillo.

Alqueno es un hidrocarbilo con uno o más dobles enlaces, que incluye

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

- 15 Alquino es hidrocarbilo con uno o más triples enlaces, que incluye alquino lineal, alquino ramificado, alquino cíclico y sus combinaciones, en analogía con alquilo.

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

- 20 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 hidrocarbilo, dependiendo de si la parte arílica tiene sustituyentes con heteroátomos.

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

También son posibles combinaciones de los anteriores.

Alquilo C₁₋₃ es metilo, etilo, propilo e isopropilo.

- 25 Hidroxialquilo C₁₋₃ es O-metilo, O-etilo, O-propilo e O-isopropilo.

En otra realización, B es fenilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, B es tienilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, B es naftilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, B es furilo sustituido o sin sustituir.

- 30 En otra realización, B es piridinilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, B es benzotienilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, B es indanilo sustituido o sin sustituir.

En otra realización, B es tetralonilo sustituido o sin sustituir.

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

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

ES 2 549 863 T3

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

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

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

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

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

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

En otra realización, B tiene 1 sustituyente de cloro.

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

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

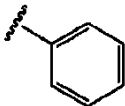
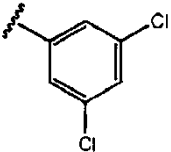
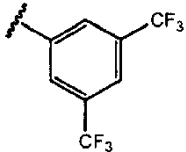
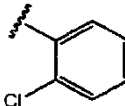
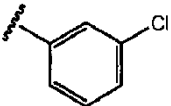
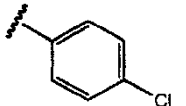
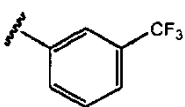
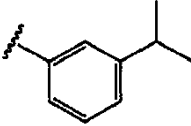
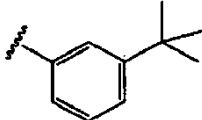
En otra realización, B tiene 1, 2, o 3 sustituyentes de trifluorometilo.

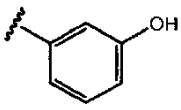
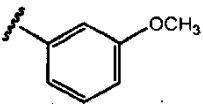
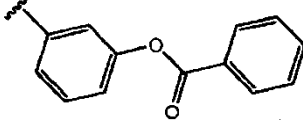
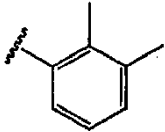
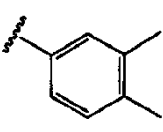
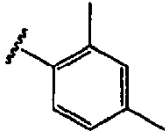
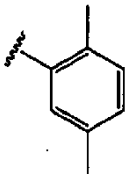
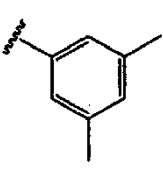
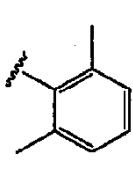
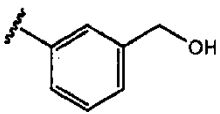
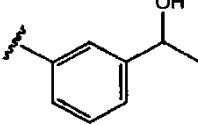
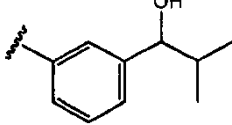
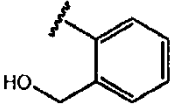
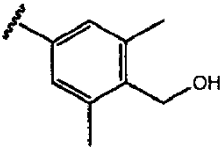
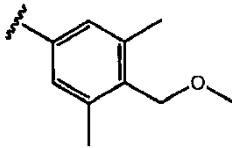
En otra realización, B tiene 1 sustituyente de trifluorometilo.

En otra realización, B tiene 2 sustituyentes de trifluorometilo.

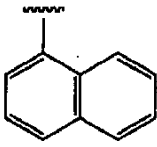
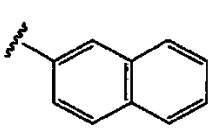
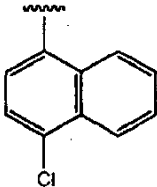
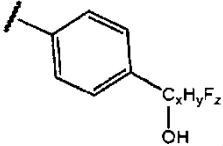
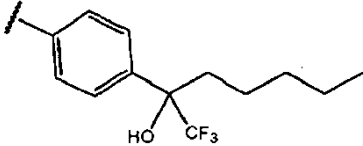
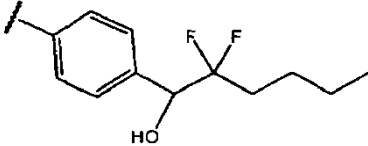
15 En otra realización, B tiene un sustituyente de hidroxilo.

Los ejemplos de restos útiles para B se representan a continuación. Cada uno se contempla individualmente como una realización.

Estructura:			
Nombre:	fenilo sin sustituir	3,5-diclorofenilo	3,5-di(trifluorometilo)fenilo
Estructura:			
Nombre:	2-clorofenilo	3-clorofenilo	4-clorofenilo
Estructura:			
Nombre:	3-(trifluorometilo)fenilo	3-isopropilfenilo	3- <i>terc</i> -butilfenilo

Estructura:			
Nombre:	3-hidroxifenilo	3-metoxifenilo	3-(benzoiloxi)fenilo
Estructura:			
Nombre:	2,3-dimetilfenilo	3,4-dimetilfenilo	2,4-dimetilfenilo
Estructura:			
Nombre:	2,5-dimetilfenilo	3,5-dimetilfenilo	2,6-dimetilfenilo
Estructura:			
Nombre:	3-(hidroximetil)fenilo	3-(1-hidroxietil)fenilo	3-(1-hidroxil-2-metilpropil)fenilo
Estructura:			
Nombre:	2-(hidroximetil)fenilo	4-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenilo	4-(metoximetil)-3,5-dimetilfenilo

Estructura:			
Nombre:	3-(1-hidroxibutil)fenilo	4-(1-metoxibutil)fenilo	4-(1-hidroxibutil)fenilo
Estructura:			
Nombre:	4-(2-hidroxietil)fenilo	3-(2-hidroxietil)fenilo	2-(2-hidroxietil)fenilo
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, o 7, y y + z es $2x + 1$.

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

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

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

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que retiene la actividad del compuesto original, y no imparte ningún efecto nocivo o inapropiado adicional sobre el sujeto al que se administra, en el contexto en el que se administra, comparado con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable también hace referencia a cualquier sal que se puede formar in vivo como resultado de la administración de un ácido, otra sal, o un profármaco que se convierte en un ácido o sal.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden provenir de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ión mono o polivalente. De particular interés son los iones inorgánicos litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas puede prepararse con aminas, particularmente sales de amonio tales como mono-, di- y tri-alquilaminas o etanol aminas. Las sales pueden formarse también con cafeína, trometamol y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algunos otros ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formar una sal con un compuesto que incluye un grupo básico, tal como amina o un anillo de piridina.

20 Un éster puede provenir de un ácido carboxílico de C1 (es decir, el ácido carboxílico extremo de una prostaglandina natural), o un éster puede provenir de un grupo funcional ácido carboxílico sobre otra parte de la molécula, tal como sobre un anillo de fenilo. Aunque no se pretende ser limitante, un éster puede ser un éster alquílico, un éster arílico o un éster heteroarílico. La expresión alquilo tiene el significado generalmente comprendido por los expertos en la técnica, y hace referencia a restos lineales, ramificados, o cíclicos. Los ésteres alquílicos C_{1-6} son particularmente útiles, en los que la parte alquílica del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero no está limitada a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y sus combinaciones, que tienen de 1-6 átomos de carbono, etc.

25 Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que para la administración o la fabricación de medicamentos, los compuestos descritos en la presente memoria pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables, que son bien conocidos de por sí en la técnica. Específicamente, un fármaco que ha de administrarse por vía sistémica, puede confeccionarse como un polvo, píldora, comprimido o similar, o como una disolución, emulsión, jarabe o elixir, adecuado para administrar por vía oral o parenteral o inhalación.

Para formas farmacéuticas o medicamentos sólidos, los vehículos sólidos atóxicos incluyen, pero no están limitados a, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, polialquilenglicoles, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato magnésico. Las formas farmacéuticas sólidas pueden estar sin recubrir o recubiertas mediante técnicas conocidas, para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, y proporcionan por lo tanto una acción mantenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden recubrirse también por 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 una liberación controlada. Las formulaciones líquidas que se pueden administrar farmacéuticamente puede, por ejemplo, comprender una disolución o suspensión de uno o más de los compuestos útiles en la presente invención y auxiliares farmacéuticos opcionales en un vehículo, tal como por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar por lo tanto una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que ha de administrarse puede contener también pequeñas cantidades de sustancias auxiliares atóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH y similares. Los ejemplos típicos de tales agentes auxiliares son acetato sódico, monolaurato de sorbitano, trietanolamina, acetato sódico, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos actuales para preparar tales formulaciones son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; fpor ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16th Edition, 1980. La composición de la formulación que ha de administrarse, en cualquier caso, contiene una cantidad de uno o más de los compuestos útiles en la presente invención, en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración parenteral se caracteriza generalmente por inyección, sea subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables que han de administrarse pueden contener también pequeñas cantidades de sustancias auxiliares atóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes de pH y similares.

La cantidad del compuesto o compuestos útiles en la presente invención administrada depende del efecto o efectos terapéuticos deseados, en el mamífero que se está tratando, en la gravedad y naturaleza de la enfermedad del mamífero, en el modo de administración, en la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos en particular empleados, y en el juicio del médico que receta. La dosis terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos útiles en la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Un líquido que es aceptable desde el punto de vista oftálmico se formula de tal modo que puede administrarse al ojo por vía tópica. El confort debe aumentarse al máximo como sea posible, aunque algunas veces, consideraciones sobre la formulación (por ejemplo, la estabilidad del fármaco) pueden necesitar un confort inferior al óptimo. En el caso de que el confort no pueda aumentarse al máximo, el líquido debe formularse de tal modo que el líquido sea tolerable para el paciente para un uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico debe estar envasado para un único uso, o contener un conservante para impedir la contaminación después de múltiples usos.

Para una aplicación oftálmico, las disoluciones o medicamentos se preparan a menudo usando una disolución salina fisiológica como vehículo principal. Las disoluciones oftálmicas deben mantenerse preferiblemente a un pH confortable con un sistema tamponante apropiado. Las formulaciones pueden contener también conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, tiomersal, acetato de fenilmercurio y nitrato de fenilmercurio. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Igualmente, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no están limitados a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

También pueden usarse modificadores de la tonicidad cuando se necesite o sea conveniente. Incluyen, pero no están limitados a, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerol, o cualquier otro modificador de la tonicidad aceptable desde el punto de vista oftálmico.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH, mientras que la preparación resultante sea aceptable desde el punto de vista oftálmico. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones cuando se necesite.

De un modo similar, un antioxidante aceptable desde el punto de vista oftálmico para usar en la presente invención incluye, pero no está limitado a, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroanisol butilado e hidroxitolueno butilado.

- 5 Otros componentes de excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en lugar o en conjunción con él.

Los ingredientes se usan usualmente en las siguientes cantidades:

Ingrediente	Cantidad (% en p/v)
ingrediente activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
modificador de la tonicidad	1-10
tampón	0,01-10
modificador de pH	c.s. pH 4,5-7,5
antioxidante	como se necesite
tensioactivo	como se necesite
Agua Purificada	como se necesite para hacer 100%

- 10 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto descrito en la presente memoria. Las formulaciones tópicas pueden generalmente estar comprendidas de un vehículo farmacéutico, codisolvente, emulsionante, mejorador de la penetración, sistema conservante, y emoliente.

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la enfermedad que ha de tratarse, la selección de la dosis apropiada es bien conocida por el experto.

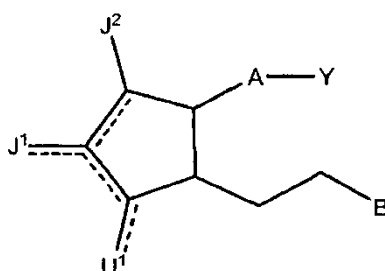
- 15 Para el tratamiento de enfermedades que afectan el ojo que incluyen glaucoma, estos compuestos pueden administrarse por vía tópica, periocular, intraocular, o por cualquier otro medio eficaz conocido en la técnica.

- 20 Una persona de habilidad normal en la técnica comprende el significado de la estereoquímica asociada a las características estructurales de enlace como línea de trazos en forma de cuña que aleja del observador/enlace en trazo grueso en forma de cuña que se dirige al observador. Por ejemplo, un libro de texto de química orgánica introductorio (Francis A. Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, págs. 63) expone que "una cuña indica un enlace que viene desde el plano del papel hacia el observador" y la cuña como línea de trazos indicada como una "línea discontinua", "representa un enlace que se aleja del observador."

Ejemplos de compuesto:

Los siguientes son ejemplos hipotéticos de compuestos útiles:

- 25 **Ejemplo de compuesto 1.** Un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

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

- 5 Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo, que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional de tetrazolilo;

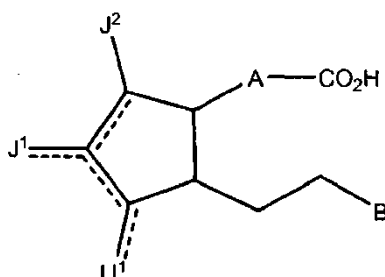
A es $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, o $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden reemplazarse por S o O; o A es $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que un CH_2 puede reemplazarse por S o O;

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

J^1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ;

J^2 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 , y B es arilo o heteroarilo.

- 15 **Ejemplo de compuesto 2.** Un compuesto que es un ácido carboxílico o un bioisómero del mismo, teniendo dicho ácido carboxílico una estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo;

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

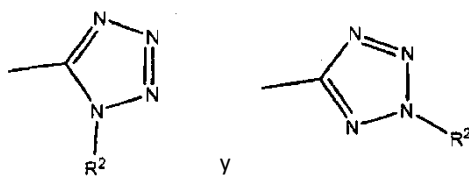
- 20 A es $-(\text{CH}_2)_6-$, *cis*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$, o $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden reemplazarse por S o O; o A es $-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}-(\text{CH}_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que un CH_2 puede reemplazarse por S o O;

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

- 25 J^1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ;

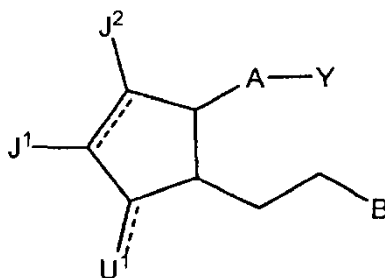
J^2 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ; y B es arilo o heteroarilo.

- 30 **Ejemplo de compuesto 3.** El compuesto conforme al compuesto de ejemplo 1, en el que Y se selecciona de 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 ,



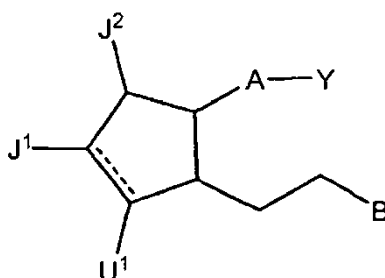
en los que R^2 es independientemente H, alquilo C_1 - C_6 , fenilo sin sustituir o bifenilo sin sustituir.

Ejemplo de compuesto 4. El compuesto conforme al ejemplo de compuesto 1 o 3 de fórmula



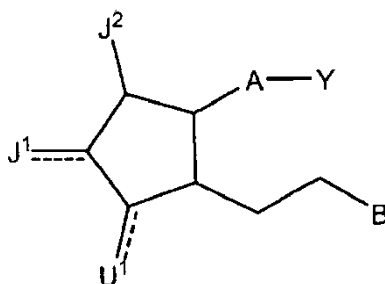
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo

Ejemplo de compuesto 5. El compuesto conforme al ejemplo de compuesto 1 o 3, en el que cada compuesto tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

10 **Ejemplo de compuesto 6.** El compuesto conforme al ejemplo de compuesto 1 o 3, en el que cada compuesto tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

15 **Ejemplo de compuesto 7.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es (3-metilfenoxi)metilo.

Ejemplo de compuesto 8. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es (4-but-2-iniloxi)metilo.

Ejemplo de compuesto 9. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 2-(2-etiltio)tiazol-4-ilo.

Ejemplo de compuesto 10. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 2-(3-propil)tiazol-5-ilo.

Ejemplo de compuesto 11. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es (3-metoximetil)fenilo.

5 **Ejemplo de compuesto 12.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 3-(3-propil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 13. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 3-metilfenilo.

10 **Ejemplo de compuesto 14.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 4-(2-etil)fenilo.

Ejemplo de compuesto 15. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 4-fenilo.

Ejemplo de compuesto 16. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 4-metoxibutilo.

15 **Ejemplo de compuesto 17.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 5-(metoximetil)furan-2-ilo.

Ejemplo de compuesto 18. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 5-(metoximetil)tiofen-2-ilo.

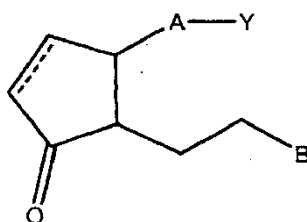
20 **Ejemplo de compuesto 19.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 5-(3-propil)furan-2-ilo.

Ejemplo de compuesto 20. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo.

Ejemplo de compuesto 21. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es 6-hexilo.

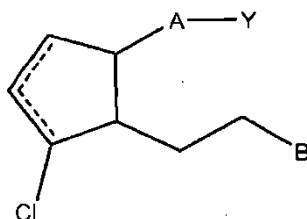
25 **Ejemplo de compuesto 22.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1a6, en el que A es (Z)-6-hex-4-enilo.

Ejemplo de compuesto 23. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1, 3 y de 7 a 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula.



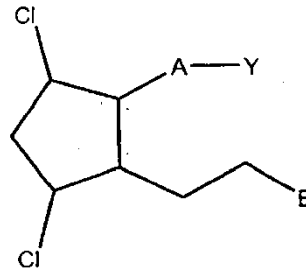
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

Ejemplo de compuesto 24. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1, 3 y de 7 a 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula.



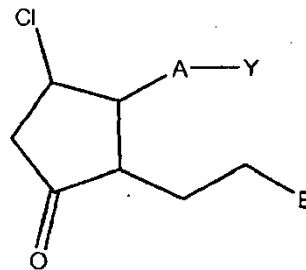
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

Ejemplo de compuesto 25. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1, 3 y de 6 a 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula.



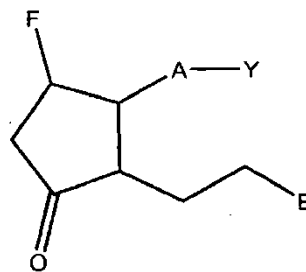
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

5 **Ejemplo de compuesto 26.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1, 3 y de 6 a 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula.



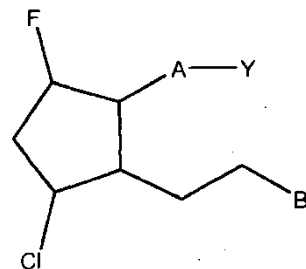
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

10 **Ejemplo de compuesto 27.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1, 3 y de 6 a 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula.



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

Ejemplo de compuesto 28. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1,3, y de 6 a 22, en el que dicho compuesto tiene la fórmula.



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco del mismo.

Ejemplo de compuesto 29. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U¹ es O.

- Ejemplo de compuesto 30.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U^1 es S.
- Ejemplo de compuesto 31.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U^1 es F.
- 5 **Ejemplo de compuesto 32.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U^1 es Cl.
- Ejemplo de compuesto 33.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U^1 es Br.
- 10 **Ejemplo de compuesto 34.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U^1 es I.
- Ejemplo de compuesto 35.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U^1 es CN.
- Ejemplo de compuesto 36.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, y de 7 a 22, en el que U^1 es O-alquilo con 1, 2, 3, 4, o 6 átomos de carbono.
- 15 **Ejemplo de compuesto 37.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es hidrógeno.
- Ejemplo de compuesto 38.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es F.
- 20 **Ejemplo de compuesto 39.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es Cl.
- Ejemplo de compuesto 40.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es Br.
- Ejemplo de compuesto 41.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es I.
- 25 **Ejemplo de compuesto 42.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es O.
- Ejemplo de compuesto 43.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es OH.
- 30 **Ejemplo de compuesto 44.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es CN.
- Ejemplo de compuesto 45.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.
- Ejemplo de compuesto 46.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.
- 35 **Ejemplo de compuesto 47.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 36, en el que J^1 es CF_3 .
- Ejemplo de compuesto 48.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es hidrógeno.
- 40 **Ejemplo de compuesto 49.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es F.
- Ejemplo de compuesto 50.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es Cl.
- Ejemplo de compuesto 51.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es Br.
- 45 **Ejemplo de compuesto 52.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es I.

- Ejemplo de compuesto 53.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es CN.
- Ejemplo de compuesto 54.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es O-alcilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono.
- 5 **Ejemplo de compuesto 55.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es alcilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.
- Ejemplo de compuesto 56.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 29 a 47, en el que J^2 es CF_3 .
- 10 **Ejemplo de compuesto 57.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es fenilo sustituido o sin sustituir.
- Ejemplo de compuesto 58.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es tienilo sustituido o sin sustituir.
- Ejemplo de compuesto 59.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es naftilo sustituido o sin sustituir.
- 15 **Ejemplo de compuesto 60.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es furilo sustituido o sin sustituir.
- Ejemplo de compuesto 61.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es piridinilo sustituido o sin sustituir.
- 20 **Ejemplo de compuesto 62.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es benzotienilo sustituido o sin sustituir.
- Ejemplo de compuesto 63.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es indanilo sustituido o sin sustituir.
- Ejemplo de compuesto 64.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es tetralonilo sustituido o sin sustituir.
- 25 **Ejemplo de compuesto 65.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1,2,3,4, o 5 sustituyentes, en el que cada sustituyente tiene uno o más átomos de carbono, flúor, cloro, bromo, u oxígeno; y en el que todos los sustituyentes tomados conjuntamente consisten en 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos de carbono; 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de flúor; 0, 1, 2 o 3 átomos de cloro, 0, 1, 2 o 3 átomos de bromo, y 0, 1, 2 o 3 átomos de oxígeno;
- 30 **Ejemplo de compuesto 66.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene un sustituyente de fórmula $C_aH_bO_c$; en la que a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 9, b es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 o 19; y c es 0, 1, 2, o 3.
- Ejemplo de compuesto 67.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes alquílicos con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.
- 35 **Ejemplo de compuesto 68.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene un sustituyente hidroxialquílico con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y 1 o 2 restos de hidroxilo.
- Ejemplo de compuesto 69.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene un sustituyente alquílico con 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono.
- 40 **Ejemplo de compuesto 70.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes de halógeno.
- Ejemplo de compuesto 71.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes de cloro.
- 45 **Ejemplo de compuesto 72.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1 sustituyente de cloro.
- Ejemplo de compuesto 73.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 2 sustituyentes de cloro.

- Ejemplo de compuesto 74.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1, 2, 3, o 4 sustituyentes de trifluorometilo.
- Ejemplo de compuesto 75.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1, 2, o 3 sustituyentes de trifluorometilo.
- 5 **Ejemplo de compuesto 76.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 1 sustituyente de trifluorometilo.
- Ejemplo de compuesto 77.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene 2 sustituyentes de trifluorometilo.
- 10 **Ejemplo de compuesto 78.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B tiene un sustituyente de hidroxilo.
- Ejemplo de compuesto 79.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es fenilo sin sustituir.
- Ejemplo de compuesto 80.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3,5-diclorofenilo.
- 15 **Ejemplo de compuesto 81.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3,5-di(trifluorometil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 82.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 2-clorofenilo.
- Ejemplo de compuesto 83.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-clorofenilo.
- 20 **Ejemplo de compuesto 84.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-clorofenilo.
- Ejemplo de compuesto 85.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(trifluorometil)fenilo.
- 25 **Ejemplo de compuesto 86.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-isopropilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 87.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-terc-butilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 88.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-hidroxifenilo.
- 30 **Ejemplo de compuesto 89.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-metoxifenilo.
- Ejemplo de compuesto 90.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(benzoi)fenilo.
- 35 **Ejemplo de compuesto 91.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 2,3-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 92.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3,4-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 93.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 2,4-dimetilfenilo.
- 40 **Ejemplo de compuesto 94.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 2,5-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 95.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3,5-dimetilfenilo.
- 45 **Ejemplo de compuesto 96.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 2,6-dimetilfenilo.

- Ejemplo de compuesto 97.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(hidroximetil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 98.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(1-hidroxietil)fenilo.
- 5 **Ejemplo de compuesto 99.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 100.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 2-(hidroximetil)fenilo.
- 10 **Ejemplo de compuesto 101.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-(hidroximetil)-3,5-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 102.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-(metoximetil)-3,5-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 103.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(1-hidroxibutil)fenilo.
- 15 **Ejemplo de compuesto 104.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-(1-metoxibutil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 105.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-(1-hidroxibutil)fenilo.
- 20 **Ejemplo de compuesto 106.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-(2-hidroxietil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 107.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(2-hidroxietil)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 108.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 2-(2-hidroxietil)fenilo.
- 25 **Ejemplo de compuesto 109.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-(2-hidroxietil)-3,5-dimetilfenilo.
- Ejemplo de compuesto 110.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(1-hidroxihexil)fenilo.
- 30 **Ejemplo de compuesto 111.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(acetoximetil)-5-clorofenilo.
- Ejemplo de compuesto 112.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo.
- Ejemplo de compuesto 113.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo.
- 35 **Ejemplo de compuesto 114.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo.
- Ejemplo de compuesto 115.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 3-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo.
- 40 **Ejemplo de compuesto 116.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 57, en el que B es 4-(2-fenilpropan-2-il)fenilo.
- Ejemplo de compuesto 117.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es naftalen-2-ilo.
- Ejemplo de compuesto 118.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es naftalen-1-ilo.
- 45 **Ejemplo de compuesto 119.** El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 56, en el que B es 4-cloronaftalen-1-ilo.

Ejemplo de compuesto 120. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 37 a 119, en el que U¹ es hidrógeno.

Ejemplo de compuesto 121. El compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto de 1 a 3, 7 a 22, y de 39 a 119, en el que U¹ es OH.

5 **Ejemplo de composición:**

Una composición que comprende un compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 121, en la que dicha composición es un líquido que es aceptable desde el punto de vista oftálmico.

Ejemplos de medicamento:

10 Uso de un compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 121 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

Un medicamento que comprende un compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 121, en el que dicha composición es un líquido que es aceptable desde el punto de vista oftálmico.

Ejemplo de método:

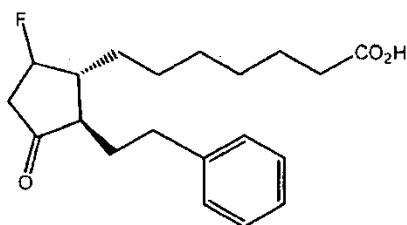
15 Un método que comprende administrar un compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 121 a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

Ejemplo de kit:

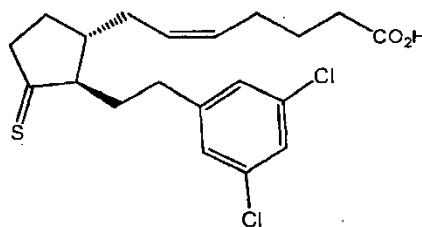
Un kit que comprende una composición que comprende un compuesto conforme a uno cualquiera de los ejemplos de compuesto 1 a 121, un recipiente, e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

20 "Tratamiento", "tratar," o cualquier otra forma de estas palabras, como se usan en la presente memoria, se pretende que signifiquen el uso en diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad en el hombre u otros animales.

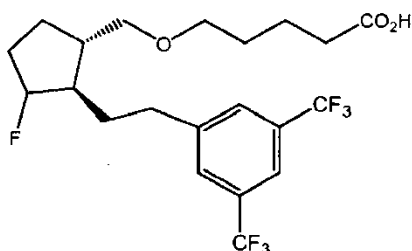
H1-H64 son ejemplos hipotéticos de compuestos útiles.



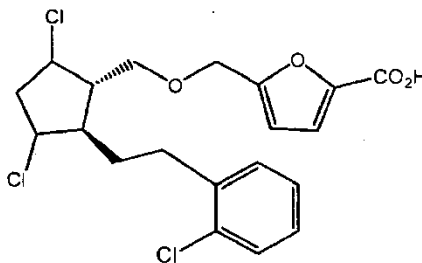
H1



H2

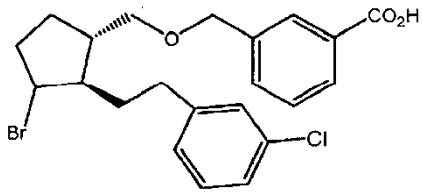


H3

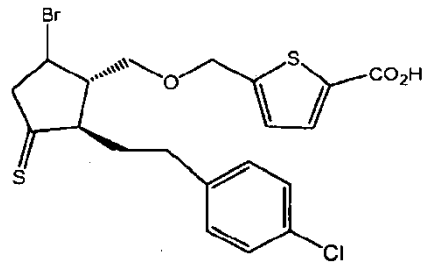


H4

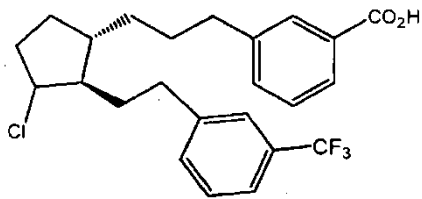
25



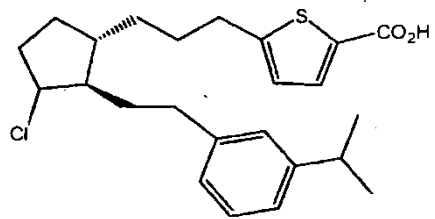
H5



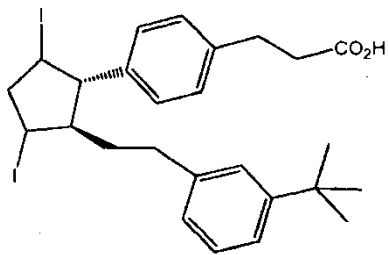
H6



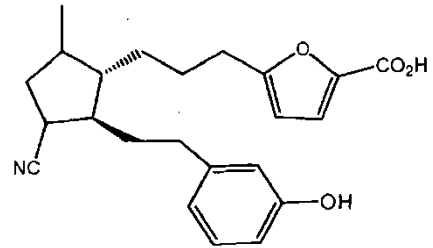
H7



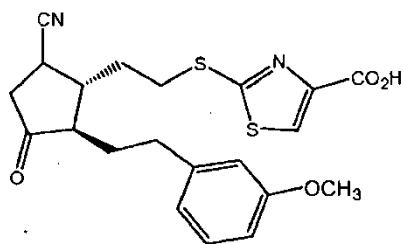
H8



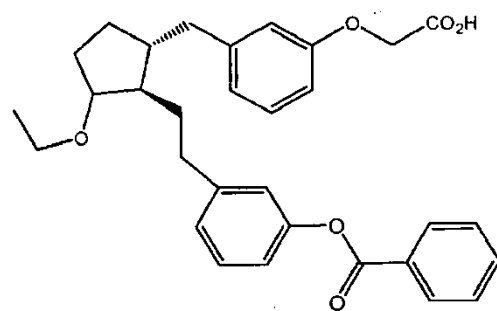
H9



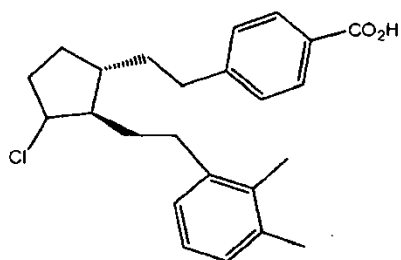
H10



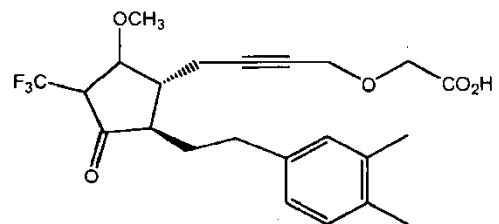
H11



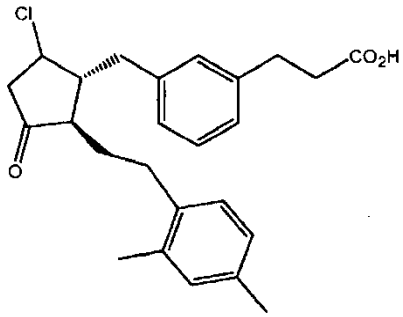
H12



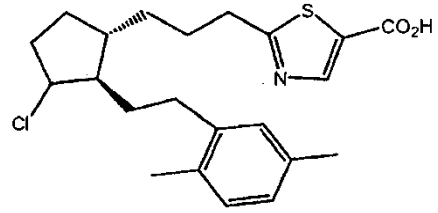
H13



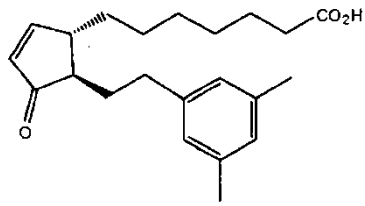
H14



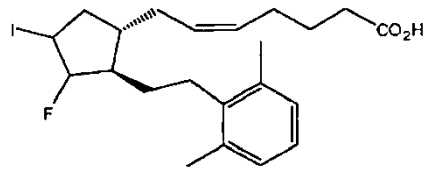
H15



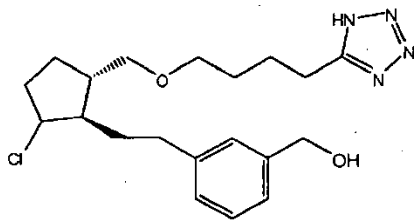
H16



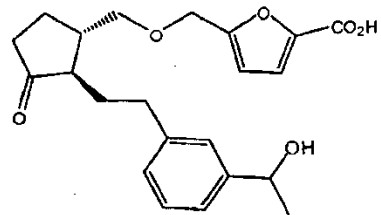
H17



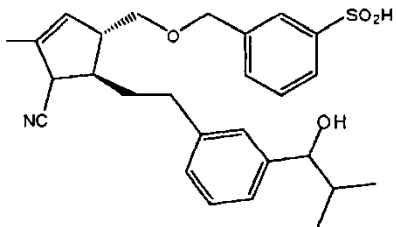
H18



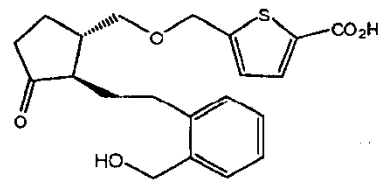
H19



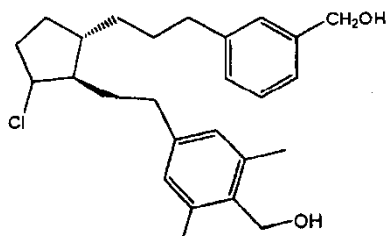
H20



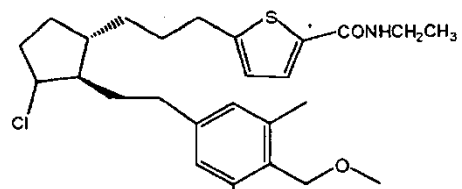
H21



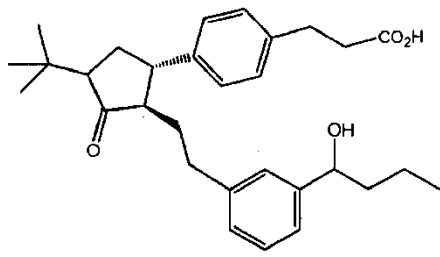
H22



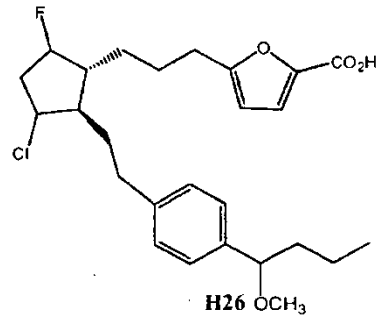
H23



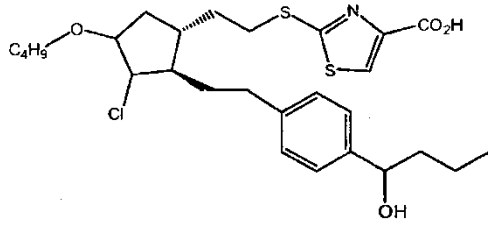
H24



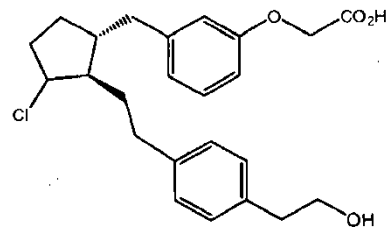
H25



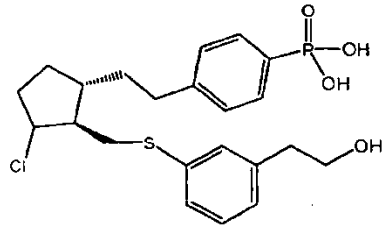
H26 OCH₃



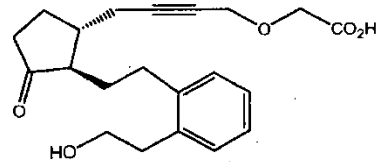
H27



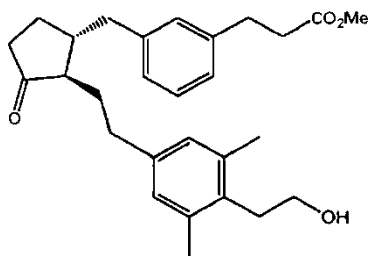
H28



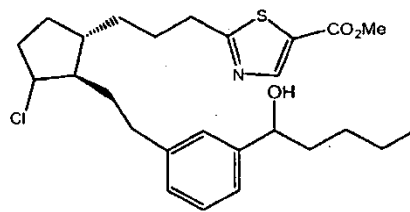
H29



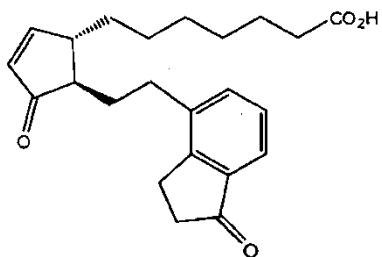
H30



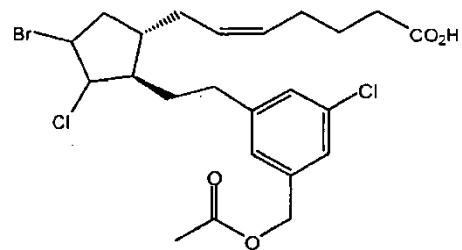
H31



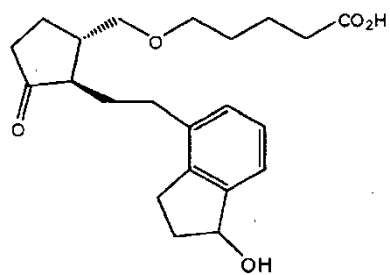
H32



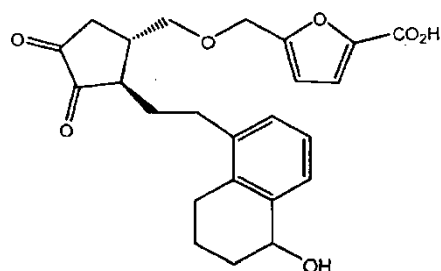
H33



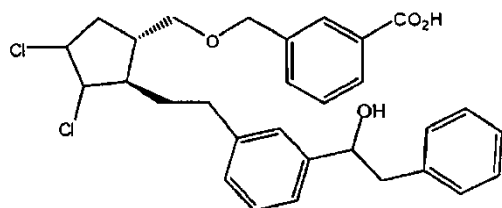
H34



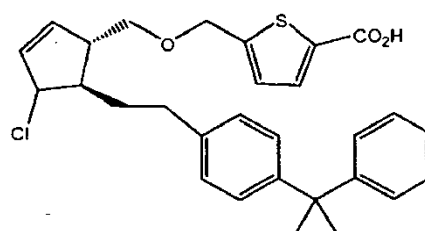
H35



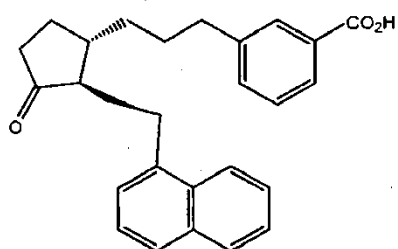
H36



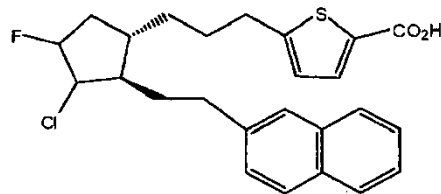
H37



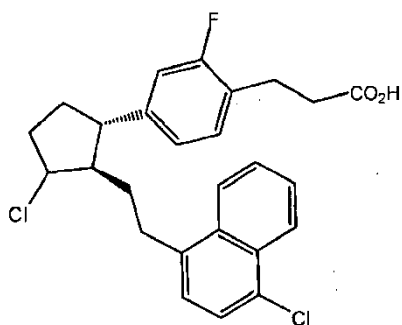
H38



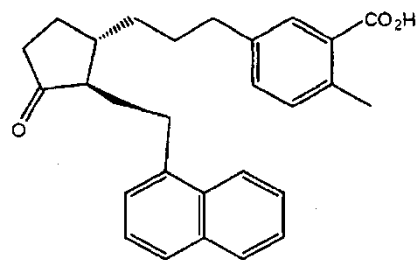
H39



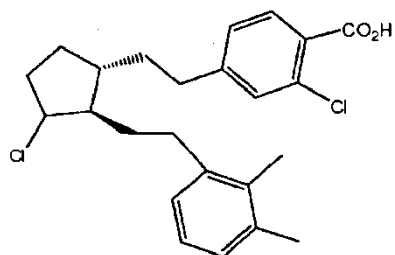
H40



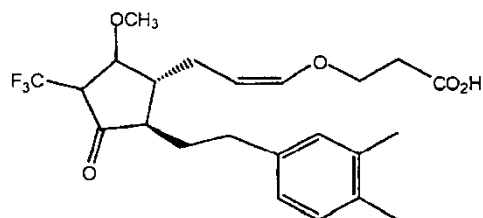
H41



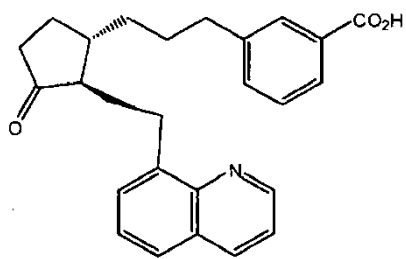
H42



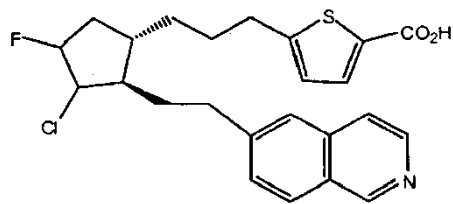
H43



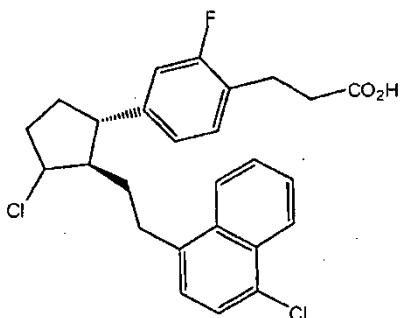
H44



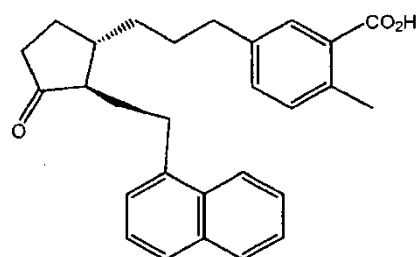
H55



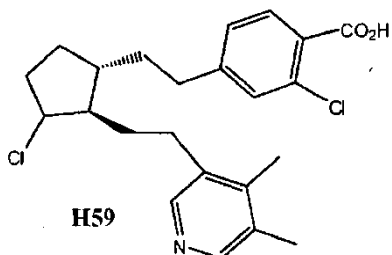
H56



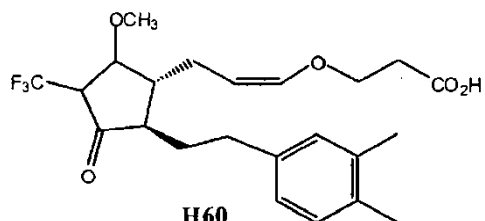
H57



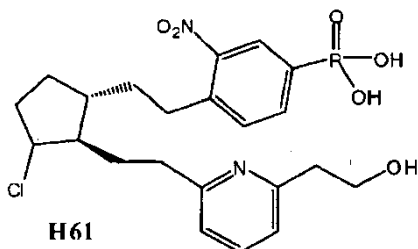
H58



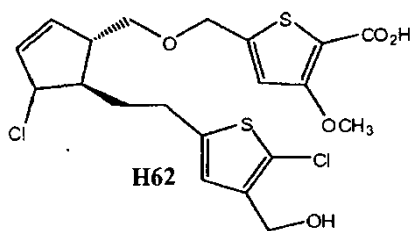
H59



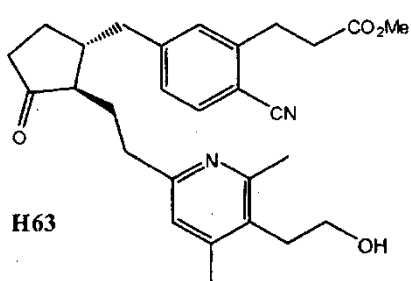
H60



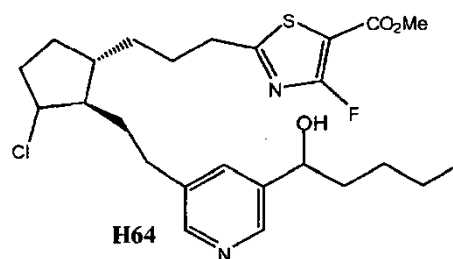
H61



H62

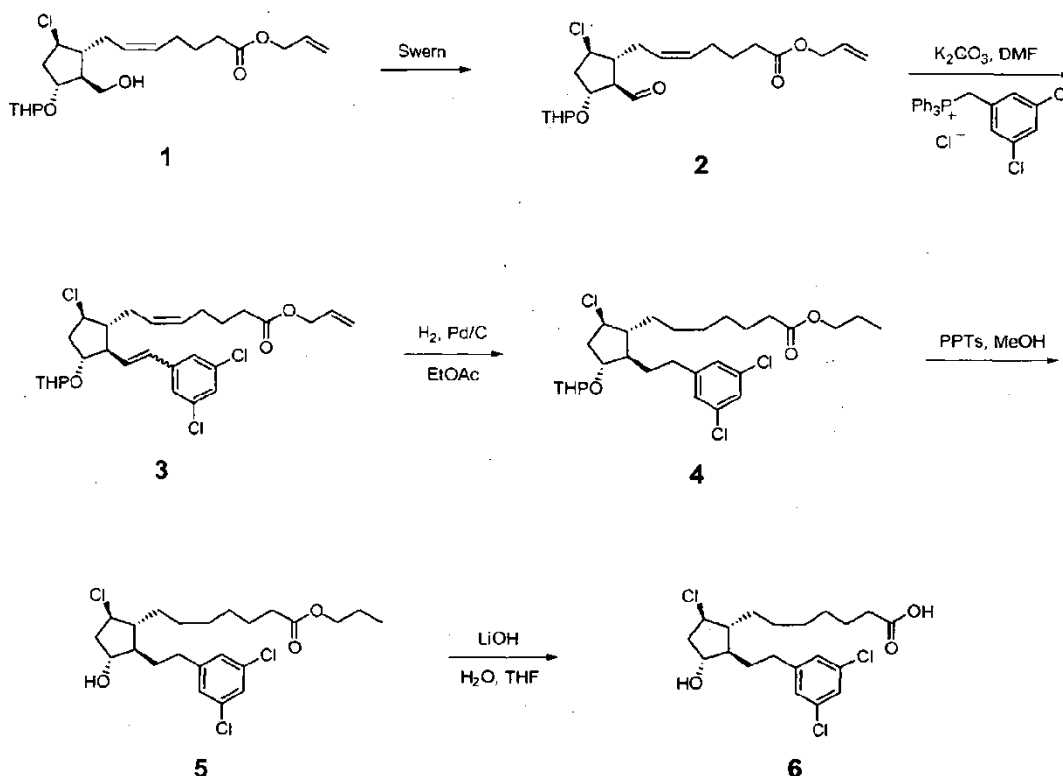


H63



H64

Métodos sintéticos



Ejemplo sintético 1

Ácido 7-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico

5 (6)

Etapa 1. Oxidación de 1 para proporcionar 2

Se añadió DMSO (94 μ l, 1,21 mmoles) a una disolución de cloruro de oxalilo (51 μ l, 0,58 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a -78 °C. Después de 15 min, se añadió una disolución de alcohol 1 (250 mg, 0,485 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,0 ml + 1,0 ml de enjuague). Después de 15 min a -78 °C, se añadió trietilamina (541 μ l, 3,88 mmoles), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) y CH₂Cl₂ (5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (AcOEt al 30%/hexano) proporcionó 169 mg (68%) de aldehído 2.

15 Etapa 2. Reacción de Wittig de 2 para proporcionar el alqueno 3

Se añadió una disolución de aldehído 2 (169 mg, 0,33 mmoles) en DMF (2 ml) a una mezcla de carbonato potásico (99,99%, 227 mg, 1,65 mmoles) y cloruro de 3,5-diclorofenilmetiltrifenilfosfonio (véase Cullen, et al., documento de patente US 5.536.725, 129 mg, 0,66 mmoles) en DMF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h la mezcla de reacción se dividió entre agua (10 ml) y AcOEt (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (12 g, hexano \rightarrow AcOEt, gradiente) proporcionó 130 mg (73%) de alqueno 3.

Etapa 3. Hidrogenación del trieno 3 para proporcionar 4

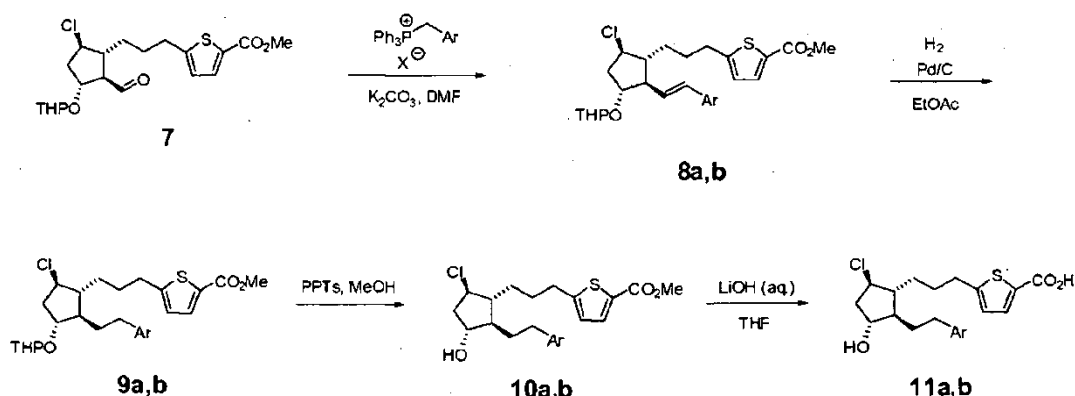
Se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 2,5 mg) a una disolución de alqueno 3 (130 mg, 0,24 mmoles) en AcOEt (5 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno evacuando y rellenando con hidrógeno (10x), y la mezcla de reacción se agitó usando un globo de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con AcOEt, y las aguas de filtrado se concentraron a vacío, para proporcionar 110 mg (83%) del compuesto saturado 4.

Etapa 4. Desprotección of 4 para proporcionar 5

Se añadió *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTs, 23 mg, 0,092 mmoles) a una disolución de **4** (110 mg, 0,20 mmoles) en metanol (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución se calentó a 40 °C durante 18 h, luego se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (12 g, hexano → AcOEt, gradiente) proporcionó 59 mg (58%) de alcohol **5**.

Etapa 5. Saponificación de 5 para proporcionar 6

Se añadió hidróxido de litio (0,46 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,46 mmoles) a una disolución del éster **5** (54 mg, 0,12 mmoles) en THF (0,5 ml). La disolución se calentó a 40° C durante 18 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre HCl al 10% (5 ml) y AcOEt (5ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 5 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío, para proporcionar 44 mg (90%) del compuesto del título.

Ejemplo sintético 2**Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (11a)****Etapa 1. Reacción de Wittig de 7 para proporcionar 8a**

Se añadieron carbonato potásico (99,99%, 216 mg, 1,56 mmoles) y cloruro de 3,5-diclorofenilmetiltrifenilfosfonio (véase Cullen, et al., documento de patente US 5.536.725, 123 mg, 0,27 mmoles) a una disolución del aldehído **7** (véase la solicitud de patente provisional de EE.UU. No. 60/947.904, presentada el 3 de julio de 2007, 130 mg, 0,31 mmoles) en DMF (3,1 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 d la mezcla de reacción se dividió entre agua (10 ml) y AcOEt (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (5 x 10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna rápida sobre 4 g de gel de sílice (hexano → AcOEt, gradiente) proporcionó 100 mg (67%) de alqueno **8a**.

Etapa 2. Hidrogenación de 8a para proporcionar 9a

Se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 2 mg) a una disolución de alqueno **8a** (100 mg, 0,18 mmoles) en AcOEt (5 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno evacuando y rellenando con hidrógeno (3x), y la mezcla de reacción se agitó usando un globo de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con AcOEt, y las aguas de filtrado se concentraron a vacío, para proporcionar 100 mg (cuantitativo) del compuesto **9a**.

Etapa 3. Desprotección de 9a para proporcionar 10a

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 1, etapa 4, se convirtió el THP-éter **9a** (100 mg, 0,18 mmoles) en 72 mg (85%) de alcohol **10a**.

Etapa 4. Saponificación de 10a para proporcionar 11a

Se añadió hidróxido de litio (0,25 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,25 mmoles) a una disolución de éster **10a** (30 mg, 0,063 mmoles) in THF (0,32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se acidificó con HCl al 10% (10 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre 4 g de gel de sílice (CH₂Cl₂ → MeOH al 10%/CH₂Cl₂, gradiente) proporcionó 12 mg (40%) del compuesto del título (**11a**). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 -1,67 (m, 3 H), 1,65 - 1,90 (m, 5 H), 2,18 (dd, J=6.74, 5.57 Hz, 2

H), 2,53 - 2,78 (m, 2 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 4,05 (c, $J=6,93$ Hz, 1H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 6,82 (d, $J=3,81$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J=1,6$ Hz, 2 H), 7,19 (t, $J=1,90$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=3,81$ Hz, 1 H).

Ejemplo sintético 3

5 **Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(2-(2,6-dicloropiridin-4-il)etil)-3-hidroxiciclopentil)propyl)-tiofeno-2-carboxílico (11b)**

Etapas 1. Hidrogenación de 8b para proporcionar 9b

10 Se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 1,4 mg) a una disolución de alqueno **8b** (véase la solicitud de patente provisional de EE.UU. No.60/947.904, 78 mg, 0,14 mmoles) en AcOEt (3,5 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno evacuando y rellenando con hidrógeno (3x), y la mezcla de reacción se agitó usando un globo de hidrógeno durante 2 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con AcOEt, y las aguas de filtrado se concentraron a vacío para proporcionar 71 mg (91%) de compuesto saturado **9b**.

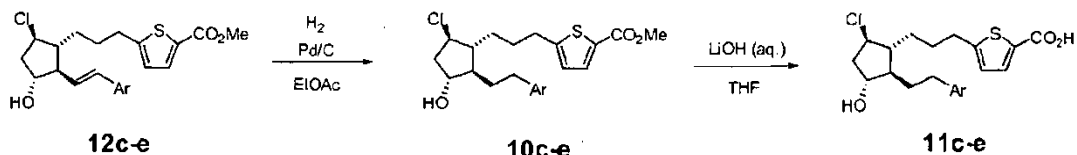
Etapas 2. Desprotección de 9b para proporcionar 10b

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 1, etapa 4, se convirtió el THP-éter **9b** (71 mg, 0,13 mmoles) en 31 mg (51%) de alcohol **10b**.

15 **Etapas 3. Saponificación de 10b para proporcionar 11b**

20 Se añadió hidróxido de litio (0,26 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,26 mmoles) a una disolución del éster **10b** (31 mg, 0,065 mmoles) en THF (0,65 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 d, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1,0 N (0,5 ml) y se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre 4 g de gel de sílice ($CH_2Cl_2 \rightarrow MeOH$ al 10%/ CH_2Cl_2 , gradiente) proporcionó 17 mg (56%) del compuesto del título (**11b**). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 - 1,66 (m, 3 H), 1,64 - 1,89 (m, 5 H), 2,14 - 2,25 (m, 2 H), 2,58 - 2,84 (m, 2 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 4,05 (c, $J=6,55$ Hz, 1 H). 4,18 (c, $J=5,37$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=3,81$ Hz, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 7,72 (d, $J=3,81$ Hz, 1 H).

Ejemplo sintético 4



Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidroximetil)fenetil)-3-hidroxiciclopentil)propyl)-tiofeno-2-carboxílico (11c)

Etapas 1. Hidrogenación de 12c para proporcionar 10c

30 De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 2, el alqueno **12c** (véase la solicitud de patente provisional de EE.UU. No. 60/947.904, 12 mg, 0,0026 mmoles) se convirtió en 10 mg (83%) de alcohol **10c**.

Etapas 2. Saponificación de 10c para proporcionar 11c

35 Se añadió hidróxido de litio (85 μ l de una disolución acuosa 1,0 M, 0,085 mmoles) a una disolución del éster **10c** (10 mg, 0,021 mmoles) en THF (0,1 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 0,5 N (2 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 2 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre 4 g de gel de sílice ($CH_2Cl_2 \rightarrow MeOH$ al 10%/ CH_2Cl_2 , gradiente) proporcionó 3 mg (31%) del compuesto del título (**11c**). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,19 - 1,37 (m, 2 H), 1,42 - 1,65 (m, 4 H), 1,67 - 1,88 (m, 2 H), 2,10 - 2,23 (m, 2 H), 2,50 - 2,78 (m, 2 H), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 1 H), 4,10 - 4,20 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 6,82 (d, $J=4,40$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J=5,57$ Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,70 (d, $J=3,81$ Hz, 1 H).

40 **Ejemplo sintético 5**

Ácido 5-(3-((1 R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-difluorofenetil)-3-hidroxiciclopentil)propyl)-tiofeno-2-carboxílico (11d)

Etapas 1. Hidrogenación de 12d para proporcionar 10d

Se añadió paladio sobre carbón (10% en peso, 24 mg) a una disolución de alqueno **12d** (véase Allergan ROI 2007-011, 100 mg, 0,23 mmoles) en AcOEt (5 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno evacuando y rellenando con

hidrógeno (3x), y la mezcla de reacción se agitó usando un globo de hidrógeno durante 3 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con AcOEt, y las aguas de filtrado se concentraron a vacío para proporcionar 75 mg (75%) de compuesto saturado **10d**.

Etapas 2. Saponificación de 10d para proporcionar 11d

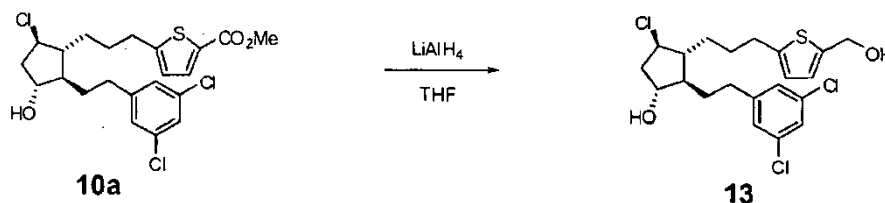
Se añadió hidróxido de litio (0,68 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,68 mmoles) a una disolución del éster **10d** (75 mg, 0,17 mmoles) en THF (0,7 ml). Después de 18 h a temperatura ambiente, la mezcla se dividió entre HCl 1,0 N (20 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre 12 g de gel de sílice (CH₂Cl₂ → MeOH al 20%/CH₂Cl₂, gradiente) proporcionó 4 mg (6%) del compuesto del título (**11d**). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) ppm 1,41 - 1,67 (m, 3 H), 1,63 - 1,89 (m, 5 H), 2,11 - 2,26 (m, 2 H), 2,52 - 2,83 (m, 2 H), 2,82 - 2,94 (m, 2 H), 3,99 - 4,11 (m, 1 H), 4,12 - 4,27 (m, 1 H), 6,54 - 6,76 (m, 3 H), 6,81 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=2,93 Hz, 1 H).

10 Ejemplo sintético 6**Ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-dimetilfenil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (11e)****Etapas 1. Hidrogenación de 12e para proporcionar 10e**

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 2, el alqueno **12e** (véase la solicitud de patente provisional de EE.UU. No. 60/947.904, 185 mg, 0,43 mmoles) se convirtió en 160 mg (86%) de compuesto saturado **10e**.

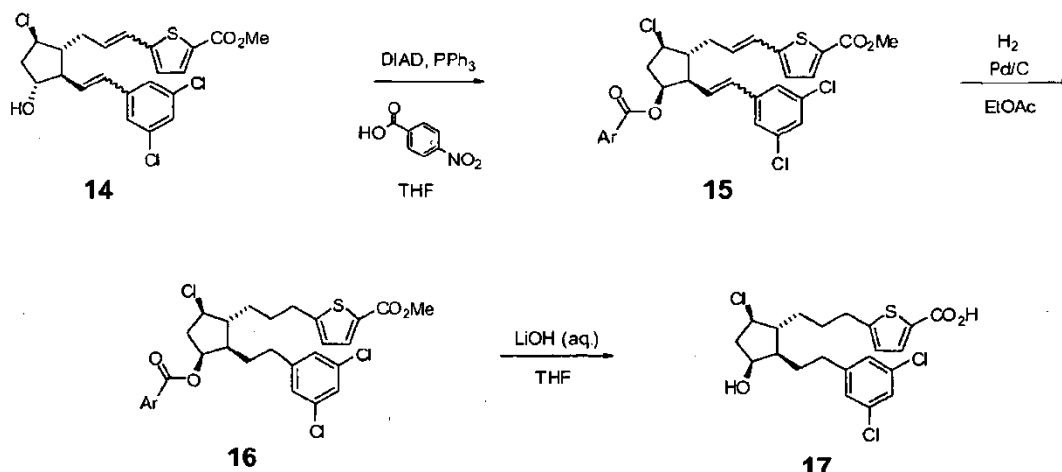
15 Etapas 2. Saponificación de 10e para proporcionar 11e

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 5, etapa 2, el éster **10e** (160 mg, 0,37 mmoles) se convirtió en 120 mg (75%) de **10e** recuperado y 5 mg (3%) del compuesto del título (**11e**). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 - 1,65 (m, 4 H), 1,69 - 1,87 (m, 6 H), 2,17 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,47 - 2,75 (m, 2 H), 2,86 (t, *J*=7,03 Hz, 2 H), 4,04 (c, *J*=6,84 Hz, 1 H), 4,09 - 4,21 (m, 1 H), 6,82 (d, *J*=4,10 Hz, 4 H), 7,71 (d, *J*=3,52 Hz, 1 H).

20 Ejemplo sintético 7**(1R,2R,3R,4R)-4-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-3-(3-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)propil)ciclopentanol (13)**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (44 µl de una disolución 1,0 M en Et₂O, 0,044 mmoles) a una disolución de **10a** (21 mg, 0,044 mmoles) en THF (0,15 ml) a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se extinguió con agua (0,1 ml) y NaOH al 15% (0,1 ml). La mezcla resultante se filtró a través de un relleno de Celite, lavando con agua (0,3 ml) y THF (5 ml). Las aguas de filtrado se concentraron a sequedad a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre 4 g de gel de sílice (hexano → AcOEt, gradiente) proporcionó 14 mg (71%) del compuesto del título (**13**). ¹H RMN (300 MHz, COCl₃) δ ppm 1,41-1,67 (m, 5 H), 1,64 -1,88 (m, 6 H), 2,16 (dd, *J*=6,74, 5,57 Hz, 2 H), 2,53 - 2,77 (m, 2 H), 2,81 (t, *J*=7,33 Hz, 2 H), 4,05 (c, *J*=6,64 Hz, 1 H), 4,16 (c, *J*=5,28 Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 6,63 (d, *J*=3,22 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J*=3,22 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 7,20 (t, *J*=1,76 Hz, 1 H).

Ejemplo sintético 8



Ácido 5-(3-((1R,2R,3S,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (17)

Etapas 1. Reacción de Mitsunobu 14 para proporcionar 15

5 Se añadieron trifetilfosfina (120 mg, 0,46 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 67 μ l, 0,35 mmoles) a una disolución de alcohol **14** (véase la solicitud de patente provisional de EE.UU. No.60/947.904, 54 mg, 0,11 mmoles) y ácido 4-nitrobenzoico (57 mg, 0,34 mmoles) en THF (4 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía sobre 4 g de gel de sílice (hexano \rightarrow AcOEt, gradiente) proporcionó 70 mg (99%) del benzoato **15**.

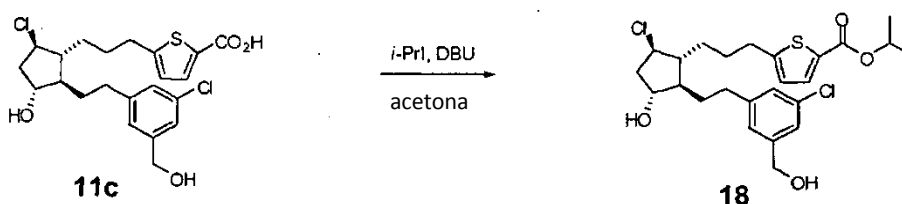
10 Etapas 2. Hidrogenación de 15 para proporcionar 16

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 2, etapa 2, el alqueno **15** (35 mg, 0,056 mmoles) se convirtió en 6 mg (17%) del compuesto saturado **16**.

Etapas 3. Saponificación de 16 para proporcionar 17

15 Se añadió hidróxido de litio (0,30 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,30 mmoles) a una disolución de éster **16** (6 mg, 0,010 mmoles) en THF (0,3 ml) en un vial pequeño. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 40 $^{\circ}\text{C}$ durante 18 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre HCl 1,5 N (3 ml) y AcOEt (5 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂) proporcionó 4 mg (90%) del compuesto del título (**17**).

20 Ejemplo sintético 9



5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidroximetil)fenil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato de isopropilo (18)

25 Se añadieron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 5,4 μ l, 0,036 mmoles) y 2-iodopropano (48 μ l, 0,48 mmoles) a una disolución de ácido **11c** (11 mg, 0,024 mmoles) en acetona (0,3 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se acidificó con HCl 1,0 N (5 ml) y se extrajo con AcOEt (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo crudo mediante cromatografía en columna rápida sobre 3 g de gel de sílice (MeOH al 10%/CH₂Cl₂, gradiente) proporcionó 10 mg (83%) del compuesto del título (**18**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21-1,32 (m, 6 H), 1,32 (s, 3 H), 1,34 (s, 3 H), 1,75 - 1,80 (m, 6 H), 2,62 (ddd, $J=13,91, 9,69, 6,72$ Hz, 1 H), 2,71 (td, $J=9,35, 5,01$ Hz, 1 H), 2,84 (t, $J=7,40$ Hz, 2 H), 4,03 (c, $J=7,09$ Hz, 1 H), 4,08 - 4,18 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 5,17 (dt, $J=12,47, 6,24$ Hz, 1 H), 6,77 (d, $J=3,67$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J=9,54$ Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,60 (d, $J=3,67$ Hz, 1 H).

La cadena α A puede modificarse puede variarse siguiendo o adaptando procedimientos encontrados en la solicitud de patente provisional de EE.UU. No. 60/805.285, en los que se usa un análogo de la lactona de Corey como precursor para una reacción de Wittig, para instalar todos los átomos de la cadena α ; se describen otras reacciones de Wittig y la preparación de los fosfonatos necesarios en Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 58,138-148, y Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 59 ,2533-2544. Alternativamente, el compuesto intermedio análogo de la lactona de Corey puede reducirse al alcohol primario correspondiente, que puede manipularse luego mediante métodos conocidos en la técnica hasta compuestos que llevan un heteroátomo en el quinto (por alquilación del alcohol del tiol derivado), cuarto (alargando la cadena un átomo (por ejemplo, por homologación por medio del aldehído correspondiente)) o sexto (acortando la cadena un átomo (por ejemplo, por ozonólisis de un enol éter derivado del correspondiente aldehído)) átomo desde el ácido extremo.

La cadena α A puede modificarse puede variarse siguiendo o adaptando procedimientos encontrados en la solicitud de patente de EE.UU. No.11/764.929, presentada el 19 de junio de 2007, en la que se usa un análogo de la lactona de Corey como precursor para una reacción de Wittig, para instalar todos los átomos de la cadena α ; se describen otras reacciones de Wittig y la preparación de los fosfonatos necesarios en Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 58, 138-148, y Collect. Czech. Chem. Commun. 1994, 59, 2533-2544. Alternativamente, el compuesto intermedio análogo de la lactona de Corey puede reducirse al alcohol primario correspondiente, que puede manipularse luego mediante métodos conocidos en la técnica hasta compuestos que llevan un heteroátomo en el quinto (por alquilación del alcohol del tiol derivado), cuarto (alargando la cadena un átomo (por ejemplo, por homologación por medio del aldehído correspondiente)) o sexto (acortando la cadena un átomo (por ejemplo, por ozonólisis de un enol éter derivado del correspondiente aldehído)) átomo desde el ácido extremo.

Pueden obtenerse diferentes sustituyentes J^1 , J^2 y U^1 siguiendo o adaptando procedimientos encontrados en los documentos siguientes:

Solicitud de patente de EE.UU.No. 11/764.929;

Solicitud de patente de EE.UU.No. 11/738.307, presentada el 20 de abril de 2007;

Solicitud de patente de EE.UU.No. 11/690.678, presentada el 23 de mayo de 2007;

Solicitud de patente de EE.UU.No. 11/742.987, presentada el 1 de mayo de 2007; y

Solicitud de patente de EE.UU.No. 11/747.478, presentada el 11 de mayo de 2007.

Pueden obtenerse diferentes grupos arílicos sustituidos o sin sustituir para B mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, esto puede conseguirse preparando análogos al reactivo de Wittig en la etapa 2. Estos análogos pueden prepararse por reacción de un aldehído tal como **2** con el anión de un metilfosfonato de arilo o heteroarilo, proviniendo el último de la reacción de trifenilfosfina con un haluro de metilo de arilo o heteroarilo apropiado (por ejemplo, véase Maryanoff, B. E., y Reitz, A. B., Chem Rev. 1989, 89, 863-927 y las referencias incluidas). El haluro de metilo de arilo o heteroarilo necesario, si no está disponible comercialmente, puede prepararse a partir de alcoholes metílicos de arilo o heteroarilo disponibles comercialmente (por halogenación), haluros de arilo o heteroarilo (mediante homologación de un carbón por medio del alcohol metílico de arilo o heteroarilo), o compuestos de carboxilato de arilo o heteroarilo (mediante reducción y halogenación). Diferentes grupos arílicos sustituidos o sin sustituir para B pueden obtenerse también obteniendo un análogo para el compuesto **3**, usando los procedimientos descritos en la patente de EE.UU. No. 6.531.485, (véanse, por ejemplo, los compuestos de ejemplo 1-4, esquema 3, columnas 23-24), y variando J^1 , J^2 , y U^1 como se ha descritos anteriormente. Alternativamente, podrían usarse reacciones de adición de conjugados, análogas a las reacciones del documento de patente US 6.531.485, de haluros de estirilo para introducir diferentes grupos de arilo o heteroarilo sustituidos para B. Los haluros de estirilo necesarios pueden prepararse a partir del correspondiente alquino (por medio de hidrohalogenación) u otros métodos organometálicos conocidos en la técnica.

Ejemplos biológicos

45 Datos de unión

Ki

Los experimentos de competición de unión se llevaron a cabo en un medio que contenía disolución salina equilibrada de Hank, HEPES 20 mM, pH 7,3, membranas (~60 μ g de proteína) o 2×10^5 células de células HEK 293 que expresan de manera estable los receptores EP2 humanos, [3 H]PGE2 (10 nM) y diversas concentraciones de compuestos de ensayo, en un volumen total de 300 μ l. Las mezclas de reacción se incubaron a 23 °C durante 60 min, y se filtraron sobre filtros Whatman GF/B a vacío. Los filtros se lavaron tres veces con 5 ml de tampón helado que contenía TRIS/HCl (pH 7,3) 50 mM. Se estimó una unión inespecífica en presencia de un exceso de PGE2 (10 μ M) sin marcar. Los datos de unión se ajustaron al modelo de unión para una única clase de sitios de unión, usando un análisis de regresión no lineal. Los valores de Cl_{50} obtenidos de este modo se convirtieron en K_i usando la

ecuación de $K_i = (C_{I50} / (1 + [L] / K_D))$ en la que [L] representa la concentración de PGE₂ (10 nM) y K_o la constante de disociación para [³H]PGE₂ en receptores EP₂ humanos (40 nM).

Unión de radioligando

Células que expresan de manera estable receptores EP₁, EP₂, EP₄ y FP

- 5 Se lavaron células HEK-293 que expresan de manera estable el receptor humano o felino FP, receptores EP₁, EP₂, EP₄ con tampón TME, se desecharon del fondo de los matraces, y se homogeneizaron durante 30 s usando un politrón Brinkman PT 10/35. Se añadió tampón TME para lograr un volumen final de 40 ml en los tubos de centrifugado (la composición de TME es base TRIS 100 mM, MgCl₂ 20 mM, EDTA 2M; Se añadió HCl 10 N para lograr un pH of 7,4).
- 10 El homogeneizado de células se centrifugó a 19000 r.p.m. durante 20 min a 4°C, usando un rotor Beckman Ti-60. El sedimento resultante se resuspendió en tampón de TME para dar una concentración final de proteína de 1 mg/ml, determinado por un análisis con Biorad. Se llevaron a cabo análisis de competición de unión de radioligando frente a [³H]-17-fenil PGF_{2α} (5 nM) en un volumen de 100 μl durante 60 min. Las reacciones de unión se iniciaron añadiendo una fracción de membrana plasmática. La reacción se finalizó por adición de 4 ml de tampón helado
- 15 TRIS-HCl y una filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio GF/B, usando un colector de células Brandel. Los filtros se lavaron 3 veces con tampón helado y se secaron en un horno durante una hora.

- Se usó [³H]-PGE₂ (actividad específica de 180 Ci/mmol como radioligando para receptores EP. Se empleó [³H] 17-fenil PGF_{2α} para para estudios de unión a receptor FP. Se llevaron a cabo estudios de unión que emplearon receptores EP₁, EP₂, EP₄ y FP por duplicado en al menos tres experimentos por separado. Se usó un volumen de
- 20 análisis de 200 μl. Las incubaciones fueron durante 60 min a 25°C, y se finalizaron por adición de 4 ml de TRIS-HCl helado 50 mM, seguido por filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B, y tres lavados adicionales de 4 ml en un colector de células (Brandel). Los estudios de competición se llevaron a cabo usando una concentración final de [³H]-PGE₂ 5 nM, o [³H] 17-fenil PGF_{2α} 5 nM y la unión inespecífica se determinó con una concentración 10⁻⁵M PGE₂ sin marcar, o 17-fenil PGF_{2α}, conforme al subtipo de receptor estudiado.

25 MÉTODOS PARA ESTUDIOS FLIPR™

(a) CULTIVO CELULAR

- Se cultivaron células HEK-293(EBNA), que expresan de manera estable un tipo o subtipo de receptores de prostaglandina humanos recombinados (receptores de prostaglandina expresados: hDP/Gqs5; hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5; hFP; hIP; hTP), en placas de cultivo de 100 mm en medio DMEM rico en glucosa que
- 30 contenía 10% de suero fetal bovino, l-glutamina 2 mM, 250 μg/ml de geneticina (G418) y 200 μg/ml de higromicina B como marcadores de selección, y 100 unidades/ml de penicilina G, 100 μg/ml de estreptomina y 0,25 μg/ml de anfotericina B.

(b) ESTUDIO DE LA SEÑAL DE CALCIO EN FLIPR™

- Se sembraron células a una densidad de 5x10⁴ células por pocillo en placas de 96 pocillos Biocoat® de pared negra y fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (Becton-Dickinson), y se deja que se unan durante la noche en una
- 35 estufa de incubación a 37°C. Las células se lavaron luego dos veces con tampón HBSS-HEPES (disolución salina equilibrada de Hank sin bicarbonato y rojo de fenol, HEPES 20 mM, pH 7,4) usando un lavador de placas Denley Cellwash (Labsystems). Después de 45 minutos de carga de tinte en la oscuridad, usando el tinte sensible al calcio Fluo-4 AM a una concentración final de 2 μM, las placas se lavaron cuatro veces con tampón HBSS-HEPES para retirar el exceso de tinte, dejando 100 μl en cada pocillo. Las placas se reequilibraron a 37 °C durante unos pocos
- 40 minutos.

- Las células se excitaron con un láser de argón a 488 nm, y se midió la emisión a través de un filtro de emisión de anchura de banda de 510-570 nm (FLIPR™, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se añadió disolución del fármaco en un volumen de 50 μl a cada pocillo, para alcanzar la concentración final deseada. Se registró el aumento de
- 45 intensidad del pico de intensidad de fluorescencia para cada pocillo. En cada placa, cuatro pocillos sirvieron como testigos negativos (HBSS-HEPES buffer) y positivos (agonistas estándar: BW245C (hDP); PGE₂ (hEP₁; hEP₂/Gqs5; hEP_{3A}/Gqi5; hEP₄/Gqs5); PGF_{2α} (hFP); carbacilina (hIP); U-46619 (hTP), dependiendo del receptor). El cambio de fluorescencia del pico en cada pocillo que contenía fármaco se expresó luego en comparación con los testigos.

- Se ensayaron los compuestos en un formato de alto rendimiento (HTS) o de concentración y respuesta (CoRe). En el formato HTS, se examinaron cuarenta y cuatro compuestos por placa por duplicado a una concentración de 10⁻⁵
- 50 M. Para generar curvas de concentración y respuesta, se ensayaron cuatro compuestos por placa por duplicado en un intervalo de concentración entre 10⁻⁵ y 10⁻¹¹ M. Se promediaron los valores por duplicado. En ambos formatos HTS o CoRe, cada compuesto se ensayó al menos en tres placas distintas, usando células de pases diferentes, para dar n ≥ 3.

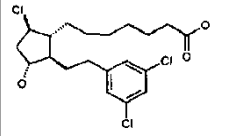
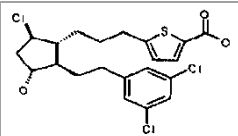
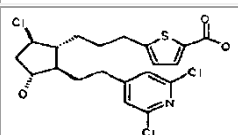
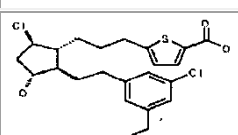
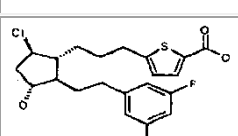
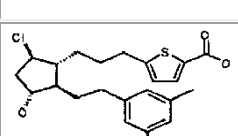
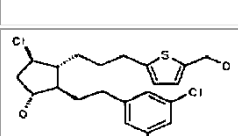
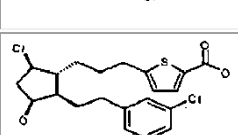
Análisis cAMP

5 Se preparó una placa para fármacos de 384 pocillos para contener 6 compuestos de ensayo, PGE2 y cAMP en 16 diluciones en serie por triplicado, usando una estación Biomek. Se suspendieron células HEK-EBNA que expresan un subtipo de receptor PG objetivo (EP2 o EP4) en un tampón de estimulación (HBSS, 0,1 % de BSA (seroalbúmina bovina), IBMX 0,5 mM y HEPES 5 mM, pH 7,4) en una densidad de 10^4 células/5 μ l. La reacción se inició mezclando 5 μ l de las diluciones del fármaco con 5 μ l de células HEK-EBNA en un pocillo, se llevó a cabo durante 30 min a temperatura ambiente, y siguió por la adición de 5 μ l de perlas aceptadoras anti-cAMP en el tampón de referencia con Tween-20 (NaCl 25 mM, 0,03 % de Tween-20,5 HEPES 5 mM, pH 7,4). Después de 30 min en la oscuridad a temperatura ambiente, las mezclas se incubaron con 15 μ l de perlas donadoras de cAMP-biotinilado/estreptavidina en tampón de lisis/detección (0,1 % de BSA, 0,3 % de Tween-20 y HEPES 5 mM, pH 7,4) durante 45 min a temperatura ambiente. Los cambios de fluorescencia se detectaron usando un lector de microplacas Fusion-alpha HT.

10 Los resultados de los estudios de unión y actividad, presentados en la tabla 1 siguiente, demuestran que los compuestos descritos en la presente memoria son agonistas selectivos de prostaglandina EP₂, y son útiles de este modo para el tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular, y otras enfermedades o trastornos.

15

Tabla 1.

Estructura	Datos de EP2			Datos de EP4		Otros receptores (CE50 en nM)					
	CE50, FLIPR	CE50, cAMP	KI	CE50, FLIPR	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hiP	hDP
	3272	0,8	22	10220	394	NA	NA	NA	4620	NA	NA
	18	0,09	0,2	> 10000	616	NA	NA	NA	> 10000	NA	NA
	13	0.05	1	> 10000	582	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	86	0,08	1	> 10000	437	NA	NA	NA	NA	NA	2942
	10	0,1	2	> 10000	2572	NA	NA	8542	64	NA	12670
	287	0,4	3	> 10000	966	NA	NA	NA	NA	NA	15292
	10193	284	502	NT	> 10000	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	501	4	22	NT	> 10000	> 10000	NA	> 10000	NA	NA	> 10000

Ejemplos in vivo

La patente de EE.UU. No. 7.091.231 describe los métodos usados para estos ensayos in vivo.

5 Ejemplo in vivo 1

Se ensayó el ácido 7-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-etil]-3-hidroxi-ciclopentil)-heptanoico (6) en perros normotensos a 0,01%, con una dosis diaria durante 5 días. La máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 3,6 mm Hg (18%) a las 102 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 0,8 a las 74 h.

5 Ejemplo in vivo 2

La composición del ejemplo in vivo 1 puede usarse para reducir la IOP en una persona, administrando la composición una vez al día a la persona.

Ejemplo in vivo 3

10 Se ensayó el ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenetil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (11a) en perros normotensos en múltiples concentraciones, con una dosis diaria durante 5 días. A 0,01%, la máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 8,8 mm Hg (47%) a las 28 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 2,5 a las 26 h. A 0,001%, la máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 6,2 mm Hg (34%) a las 54 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 1,8 a las 50 h. A 0,0005%, la máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 5,6 mm Hg (36%) a las 54 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 1,75 a las 50 h. A 0,0001%, la máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 3,6 mm Hg (24%) a las 76 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 0,8 a las 74 h.

Ejemplo in vivo 4

20 Se ensayó el ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3,5-diclorofenetil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (11a) en monos hipertensos inducidos por láser, usando una única dosis diaria. A 0,01%, la máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 20,6 mm Hg (55%) a las 24 h.

Ejemplo in vivo 5

25 Las composiciones del ejemplo in vivo 3 pueden usarse para reducir la IOP en una persona, administrando la composición una vez al día a la persona.

Ejemplo in vivo 6

30 Se ensayó el ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(2-(2,6-dicloropiridin-4-il)etil)-3-hidroxiciclopentil)propil)-tiofeno-2-carboxílico (11b) en perros normotensos a 0,001%, con una dosis diaria durante 4 días. La máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 7,1 mm Hg (36%) a las 78 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 1,9 a las 74 h. Este compuesto se ensayó también en monos hipertensos inducidos por láser, usando una única dosis diaria. A 0,001%, la máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 12,6 mm Hg (31%) a las 24 h.

Ejemplo in vivo 7

35 Las composiciones del ejemplo in vivo 6 pueden usarse para reducir la IOP en una persona, administrando la composición una vez al día a la persona.

Ejemplo in vivo 8

40 Se ensayó el ácido 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidroximetil)fenetil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxílico (11c) en perros normotensos a 0,001%, con una dosis diaria durante 5 días. La máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 2,2 mm Hg (12%) a las 30 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 0,8 a las 50 h.

Ejemplo in vivo 9

Las composiciones del ejemplo in vivo 8 pueden usarse para reducir la IOP en una persona, administrando la composición una vez al día a la persona.

Ejemplo in vivo 10

45 Se ensayó el 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidroximetil)fenetil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato de isopropilo (18) en perros normotensos a 0,001%, con una dosis diaria durante 5 días. La máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 2,8 mm Hg (17%) a las 4 h; la puntuación máxima de hiperemia superficial ocular (OSH) fue 0,9 a las 26 h.

Ejemplo in vivo 11

También se ensayó el 5-(3-((1R,2R,3R,5R)-5-cloro-2-(3-cloro-5-(hidroximetil)fenetil)-3-hidroxiciclopentil)propil)tiofeno-2-carboxilato de isopropilo (**18**) en monos hipertensos inducidos por láser, usando una única dosis diaria. A 0,001%, la máxima reducción de la presión intraocular (IOP) a partir de los valores de referencia fue de 9,2 mm Hg (24%) a las 24 h.

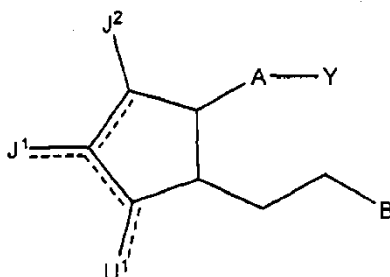
5

Ejemplo in vivo 12

La composición del ejemplo in vivo 11 puede usarse para reducir la IOP en una persona, administrando la composición una vez al día a la persona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

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

Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o éster del mismo, que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional de tetrazolilo;

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

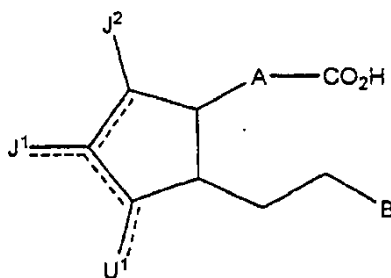
U^1 es independientemente hidrógeno, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN, o O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono;

J^1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ;

15 J^2 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ; y

B es arilo o heteroarilo.

2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, que es un ácido carboxílico, teniendo dicho ácido carboxílico una estructura



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

25 A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en el que 1 o 2 átomos de carbono pueden reemplazarse por S o O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ en el que Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es 1, 2, 3, o 4, y en el que un CH_2 puede reemplazarse por S o O;

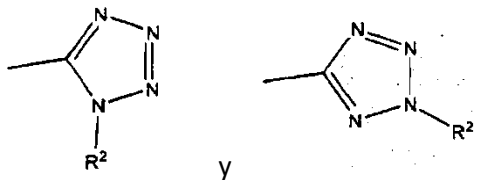
U^1 es independientemente hidrógeno, OH, O, S, F, Cl, Br, I, CN, o O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono;

J^1 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, O, OH, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ;

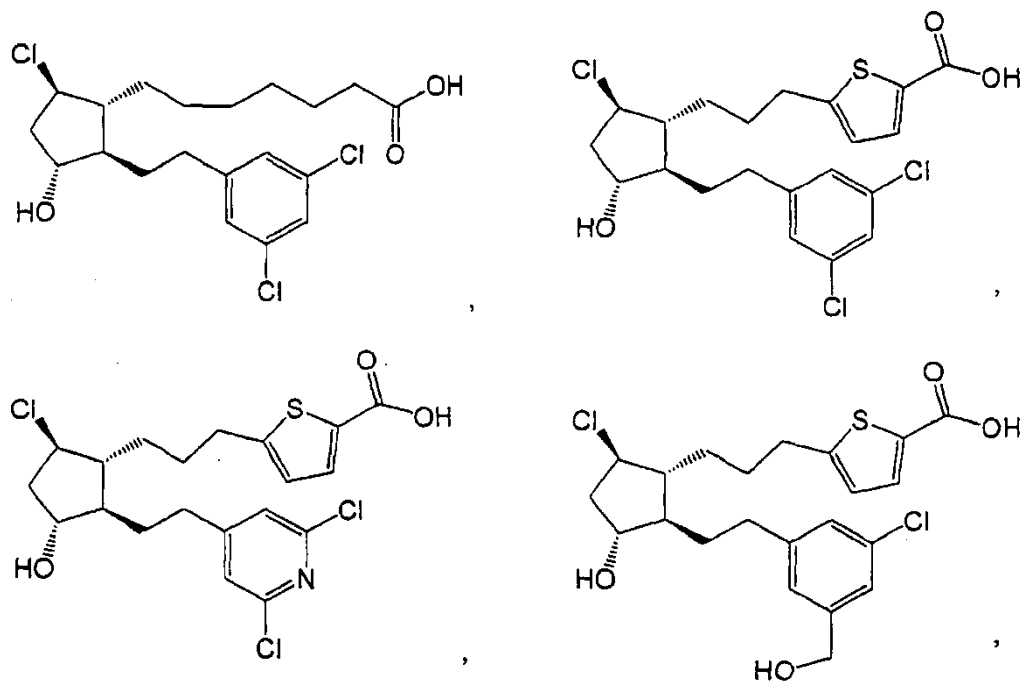
30 J^2 es hidrógeno, F, Cl, Br, I, CN, O-alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, o CF_3 ; y

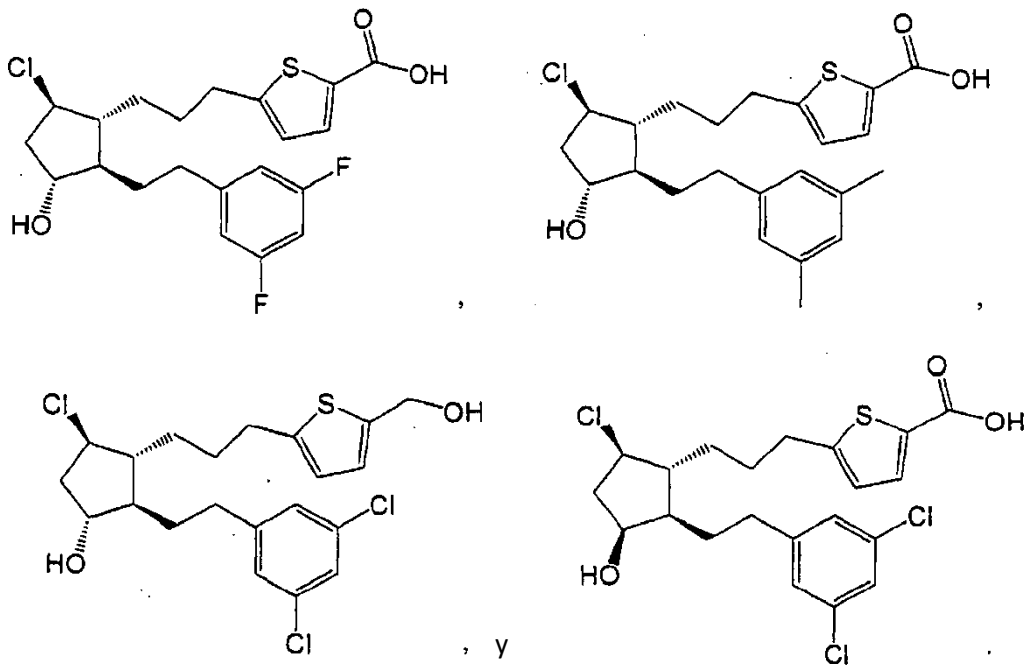
B es arilo o heteroarilo.

3. El compuesto conforme a la reivindicación 1, en el que Y se selecciona de 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 ,



- 5 en los que R^2 es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo sin sustituir o bifenilo sin sustituir.
- 4. El compuesto conforme a la reivindicación 3, en el que A es 5-(3-propil)tiofen-2-ilo o 6-hexilo.
- 5. El compuesto conforme a la reivindicación 4, en el que B es fenilo o piridinilo.
- 6. El compuesto conforme a la reivindicación 4, en el que B es fenilo con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, alquilo C_{1-3} e hidroxialquilo C_{1-3} .
- 10 7. El compuesto conforme a la reivindicación 6, en el que J^1 es hidrógeno.
- 8. El compuesto conforme a la reivindicación 7, en el que U^1 es OH.
- 9. El compuesto conforme a la reivindicación 8, en el que J^2 es Cl.
- 10. El compuesto conforme a la reivindicación 3, en el que U^1 es OH, F, o Cl.
- 11. El compuesto conforme a la reivindicación 3, en el que J^2 es F, Cl, o OH.
- 15 12. El compuesto conforme a la reivindicación 1, representado por una fórmula estructural seleccionada de:





13. El uso de un compuesto conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o la reducción de la presión intraocular.