

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 217**

51 Int. Cl.:

C07C 69/734 (2006.01)
C07C 405/00 (2006.01)
C07D 265/00 (2006.01)
C07D 333/00 (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.04.2009 PCT/US2009/041394**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2009 WO09132093**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2009 E 09735684 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2297085**

54 Título: **Arilciclopentenos sustituidos como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

24.04.2008 US 47609 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.12.2019

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

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 735 217 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

Arilciclopentenos sustituidos como agentes terapéuticos

5 **Antecedentes de la invención**

Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de una gran variedad de estados hipertensores oculares, tales como episodios de hipertensión ocular posquirúrgicos y postrabeculectomía con láser, glaucoma, y como complementos prequirúrgicos.

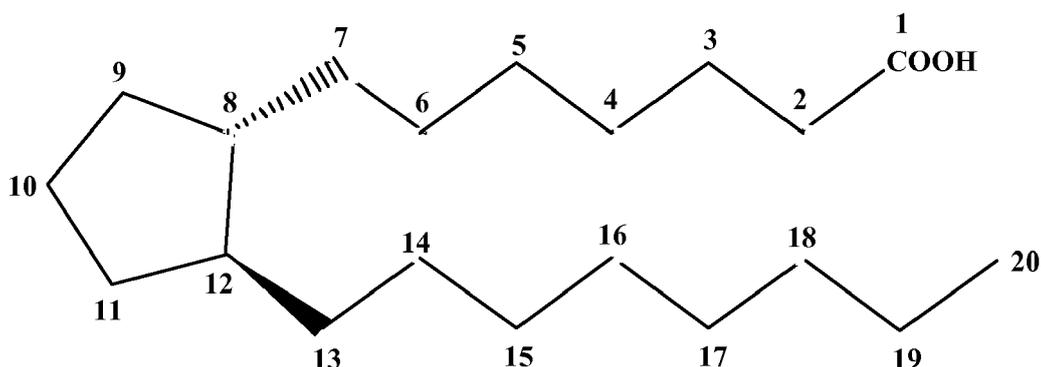
10 El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un aumento de la presión intraocular. Según su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser o bien de ángulo abierto o bien de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario resulta de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata agrandada.

15 Las causas subyacentes del glaucoma primario no se conocen aún. El aumento de la presión intraocular es debido a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está obstaculizado. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la malla trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la base del iris hacia delante contra del ángulo, y puede producir un bloqueo pupilar y por tanto precipitar un ataque agudo. Los ojos con ángulos de cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo de diversos grados de gravedad.

25 El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y posteriormente, hacia el canal de Schlemm. Una enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede prevenir el escape acuoso causando sinequia posterior completa en el iris abombado, y puede obstruir el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo en el ojo, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular.

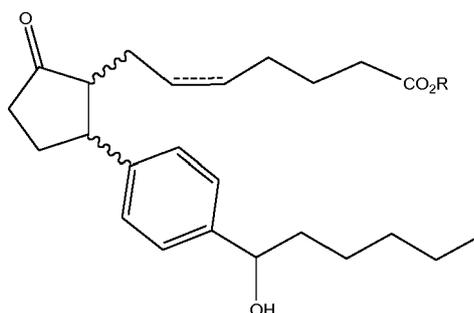
35 Considerando todos los tipos juntos, el glaucoma se produce en aproximadamente el 2% de todas las personas de más de 40 de edad y puede ser asintomático durante años antes de progresar a una rápida pérdida de visión. En casos en los que la cirugía no está indicada, los antagonistas tópicos de los receptores adrenérgicos β han sido tradicionalmente los fármacos de elección para tratar el glaucoma.

40 En la actualidad ciertos eicosanoides y sus derivados están disponibles comercialmente para su uso en el manejo del glaucoma. Los eicosanoides y derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas pueden describirse como derivados de ácido proanoico que tiene la siguiente fórmula estructural:



45 Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y sustituyentes que porta el anillo alicíclico del esqueleto de ácido proanoico. La clasificación adicional está basada en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaglandina E_2 (PGE_2)], y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicada por α o β [por ejemplo prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\beta}$)].

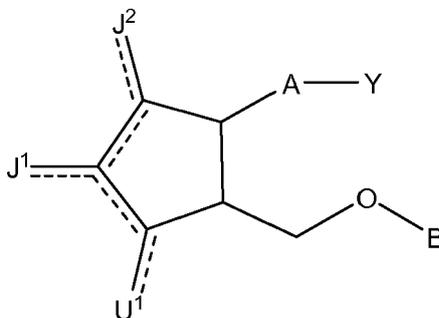
50 El análogo de prostaglandina E mostrado a continuación está divulgado en los siguientes documentos, incorporados de manera expresa en el presente documento por referencia: patente estadounidense n.º 5.462.968; patente estadounidense 5.698.598; y patente estadounidense n.º 6.090.847.



Otros agonistas selectivos de EP₂ están divulgados en solicitud de patente estadounidense con n.º de serie 11/009298, presentada el 10 de diciembre de 2004 (ahora patente n.º 7.091.231 concedida el 15 de agosto de 2006). Se cree que los agonistas selectivos de EP₂ de prostaglandina tienen varios usos médicos. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.437.146 enseña el uso de agonistas selectivos de EP₂ de prostaglandina "para tratar o prevenir inflamación y dolor en articulación y músculo (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, etc.), estado inflamatorio de la piel (por ejemplo, quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, etc.), estado inflamatorio del ojo (por ejemplo, conjuntivitis, etc.), trastorno pulmonar en el que está involucrada la inflamación (por ejemplo, asma, bronquitis, enfermedad del avicultor, pulmón de granjero, etc.), estado del tracto gastrointestinal asociado con inflamación (por ejemplo, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, ileitis regional, síndrome del intestino irritable, etc.), gingivitis, inflamación, dolor y tumescencia después de operación o lesión, pirexia, dolor y otros estados asociados con inflamación, enfermedad alérgica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjgren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes tipo I, complicación de la diabetes (microangiopatía diabética, retinopatía diabética, nefropatía diabética, etc.), síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia gravis, uveítis, dermatitis de contacto, psoriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer, disfunción renal (nefritis, síndrome nefrótico, etc.), disfunción hepática (hepatitis, cirrosis, etc.), disfunción gastrointestinal (diarrea, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), choque, enfermedad ósea caracterizada por metabolismo óseo anormal tal como osteoporosis (especialmente, osteoporosis posmenopáusicas), hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedades óseas de Paget, osteolisis, hipercalcemia de origen tumoral con o sin metástasis ósea, artritis reumatoide, periodontitis, osteoartritis, ostealgia, osteopenia, caquexia en el cáncer, calculosis, litiasis (especialmente, urolitiasis), carcinoma sólido, glomerulonefritis proliferativa mesangial, edema (por ejemplo, edema cardiaco, edema cerebral, etc.), hipertensión tal como hipertensión maligna o similares, síndrome de tensión premenstrual, cálculos urinarios, oliguria tal como la causada por insuficiencia aguda o crónica, hiperfosfatemia o similares".

La patente estadounidense n.º 6.710.072 enseña el uso de agonistas de EP₂ para el tratamiento o prevención de "osteoporosis, estreñimiento, trastornos renales, disfunción sexual, calvicie, diabetes, cáncer y trastorno de regulación inmunitaria ... diversas enfermedades patofisiológicas incluyen infarto agudo de miocardio, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, y angina de pecho."

El documento WO 2007/149829 A2 describe compuestos que tienen una fórmula



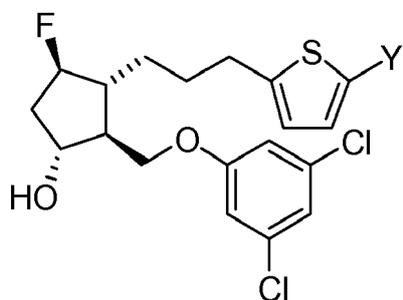
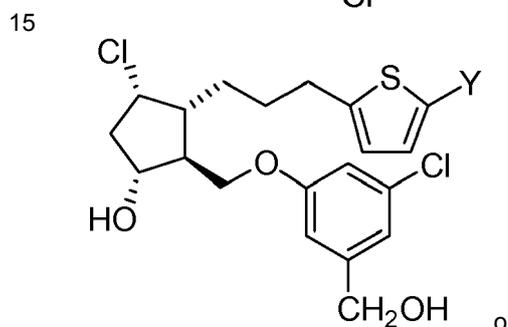
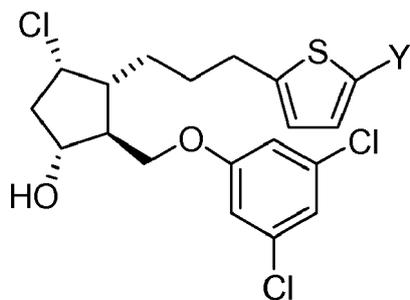
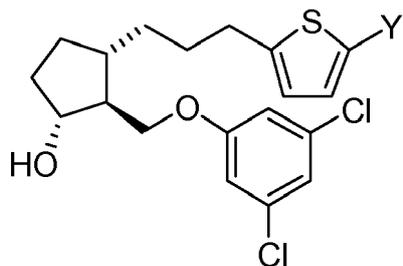
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un profármaco de los mismos; en la que una línea discontinua representa la presencia o ausencia de un enlace; Y es un grupo funcional ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo que comprende hasta 14 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo; A es $-(CH_2)_6-$, *cis*- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, en la que 1 ó 2 átomos de carbono pueden sustituirse por S u 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 sustituirse por S u O; U¹ es independientemente O; S; F; Cl; Br; I; CN; u O-alkilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono; J¹

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

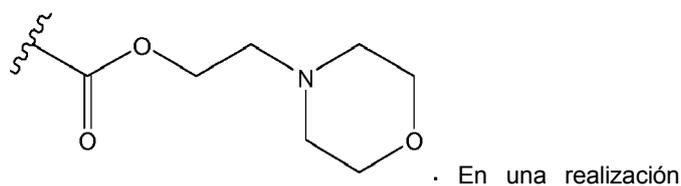
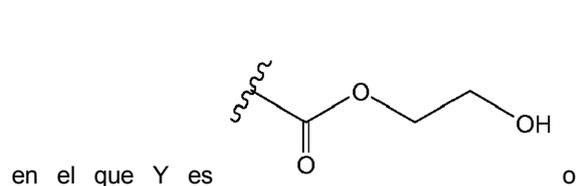
Sumario de la invención

5 Se divulgan en el presente documento compuestos útiles en el tratamiento de glaucoma, enfermedad inflamatoria intestinal, calvicie, la estimulación de crecimiento de pelo, y la estimulación de la conversión de pelo velloso en pelo terminal. Los propios compuestos se divulgan a continuación.

10 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



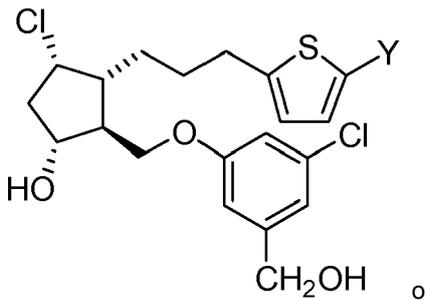
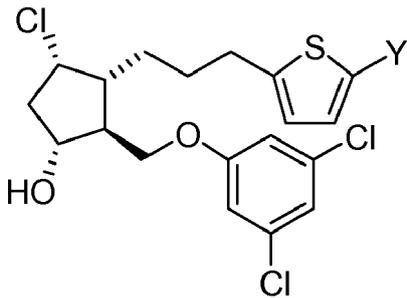
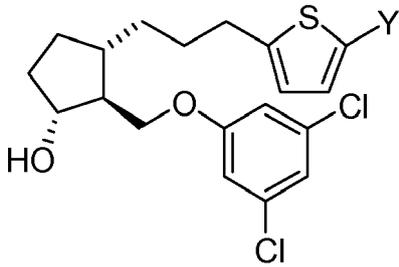
preferida, la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio y sales de amonio.

5 La invención también se refiere a los compuestos anteriores para su uso en un método de terapia, tal como para su uso en un método de tratar glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

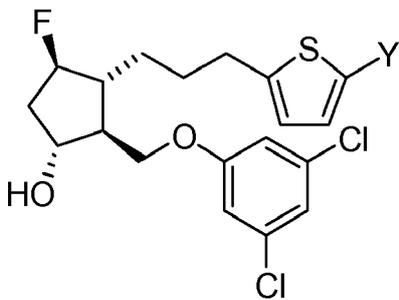
10 La invención también se refiere a una composición líquida aceptable desde el punto de vista oftalmológico que comprende los compuestos anteriores, así como a la composición líquida aceptable desde el punto de vista oftalmológico para su uso en un método de terapia, tal como para su uso en un método de tratar glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

Descripción detallada de la invención

15 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula:

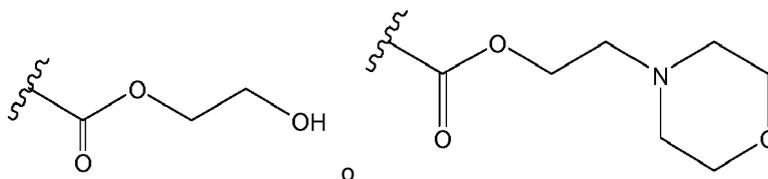


20



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en el que Y es

Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que conserva la actividad del compuesto original y no da ningún efecto adverso o perjudicial adicional al sujeto al que se le administra y en el contexto en que se administra en comparación con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable también se refiere a cualquier sal que 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. Los ejemplos de sales útiles incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de amonio y similares.

A menos que se indique lo contrario, debe interpretarse de manera amplia que la referencia a un compuesto incluye tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de la estructura representada.

Para los propósitos de esta divulgación, "tratar," "tratado/a(s)" o "tratamiento" se refieren al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo o fármaco en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, prevención de enfermedad o cualquier estado no deseado.

Los compuestos divulgados en el presente documento son útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

Otra realización es un medicamento que comprende un compuesto divulgado en el presente documento, en el que dicha composición es un líquido que es aceptable desde el punto de vista oftalmológico.

Otra realización es un método que comprende administrar un compuesto divulgado en el presente documento a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

Aplicaciones para estimular el crecimiento de pelo

En una realización, los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de calvicie y/o pérdida de pelo. Alopecia (calvicie) es una deficiencia de o bien pelo normal o bien anormal, y es principalmente un problema cosmético en humanos. Se trata de una deficiencia de pelo terminal, el amplio diámetro, pelo con color que se puede ver de manera fácil. Sin embargo, en la así llamada persona calva, aunque hay una ausencia notable de pelo terminal, la piel sí contiene pelo veloso, que es un pelo fino sin color que puede requerir un examen microscópico para determinar su presencia. Este pelo veloso es un precursor de pelo terminal.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para estimular, tal como la conversión de pelo veloso para que crezca como pelo terminal, así como aumentar la tasa de crecimiento del pelo terminal. La utilidad de los compuestos descritos en el presente documento para la estimulación de crecimiento de pelo se descubrió como sigue.

Durante el tratamiento de pacientes que tienen glaucoma, el tratamiento puede ser apropiado solamente en un ojo. En el transcurso de la práctica diaria, se descubrió que un paciente que había sido tratado con bimatoprost, un análogo de prostaglandinas, desarrolló pestañas que eran más largas, más gruesas y más completas en el ojo tratado que en el ojo sin tratar. En el examen, se encontró que la diferencia era muy notable. Las pestañas eran más largas y tenían una apariencia más densa y completa en el ojo tratado. La apariencia de las pestañas en los párpados de los ojos tratados habría parecido bastante atractiva si representase un fenómeno bilateral. Como resultado de su naturaleza asimétrica, las largas pestañas en un lado podrían interpretarse como molestas desde un punto de vista cosmético. Se llevó a cabo un examen sistémico como resultado del fenómeno asimétrico. Pronto se hizo evidente que esta apariencia alterada no era un hallazgo aislado. La comparación de los párpados de pacientes que estaban aplicando bimatoprost en sólo un ojo reveló cambios sutiles en las pestañas y pelos adyacentes del lado tratado con bimatoprost en varios pacientes. Pudieron identificarse diferencias definitivas en grados variables en las pestañas y pelos adyacentes de todos los pacientes que estaban aplicando el fármaco de forma unilateral durante más de 6 meses.

Los cambios en las pestañas fueron evidentes a la inspección macroscópica en varios pacientes una vez que se centró la atención en el tema. En aquellos con pelo y pestañas de color claro, las diferencias sólo se observaron fácilmente con la ayuda de las altas capacidades de aumento e iluminación del biomicroscopio de lámpara de hendidura. En el transcurso del examen de seguimiento de glaucoma, la atención se centra generalmente de manera inmediata en el propio ojo. Como resultado de la alta potencia de aumento necesaria se observa solamente un ojo cada vez y el ojo se observa con una potencia suficientemente alta de manera que las pestañas no están enfocadas. A estas potencias más altas, es muy difícil que se notarán cualquier asimetría de las pestañas entre los

dos ojos excepto por comparación sistemática cuidadosa de las pestañas y de los pelos adyacentes de los párpados de los dos ojos.

5 Los parámetros observados que llevaron a la conclusión de que se produjo crecimiento de pelo más robusto en el área de tratamiento tras la administración del análogo de prostaglandina fueron múltiples. Estos incluían una longitud de pestañas aumentada, un número aumentado de pestañas a lo largo de la línea de pestaña normal, un grosor y lustro de pestañas aumentados, pelo terminal similar a pestañas auxiliar en áreas de transición adyacentes a áreas de crecimiento de pestañas normales aumentado, pelos terminales similares a pestañas auxiliares en el área de la comisura medial y lateral aumentados, pigmentación de las pestañas aumentada, número aumentado, longitud
10 aumentada, así como lustro aumentado, y grosor de pelo fino en la piel del párpado adyacente, y finalmente, ángulo perpendicular de pestañas y pelos terminales similares a pestañas aumentado. Por tanto, la conclusión de que el crecimiento de pelo se estimula por análogos de prostaglandinas tales como bimatoprost está soportada no por evidencias de una diferencia en un único parámetro, sino que se basa en múltiples parámetros de apariencia del pelo en áreas tratadas frente a de control en muchos sujetos.

15 Los compuestos descritos en el presente documento son análogos de prostaglandinas y por tanto tienen actividades similares a bimatoprost, contienen similitudes estructurales, y por tanto se espera que estimulen el crecimiento de pelo y estimulación de la conversión de pelo veloso en pelo terminal. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento y sus profármacos pueden usarse para la estimulación de crecimiento de pelo. Tal como se utilizan en el presente documento, el crecimiento de pelo incluye pelo asociado con el cuero cabelludo, cejas, párpados, barba y otras áreas de la piel de animales.

20 En una realización, el compuesto se mezcla con un vehículo o portador compatible desde el punto de vista dermatológico. El vehículo, que puede emplearse para preparar composiciones tal como se describe en el presente documento, puede comprender, por ejemplo, disoluciones acuosas tales como por ejemplo, soluciones salinas fisiológicas, disoluciones de aceite o pomadas. El vehículo puede contener además conservantes compatibles desde el punto de vista dermatológico tales como por ejemplo, cloruro de benzalconio, tensioactivos como por ejemplo, polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y ácido hialurónico; estos pueden usarse para aumentar la viscosidad. Además, también es posible usar insertos de fármaco
25 solubles o insolubles cuando se va a administrar el fármaco.

30 En una realización, pueden formularse composiciones dermatológicas para tratamiento tópico para la estimulación de crecimiento de pelo que comprende una cantidad de estimulación de crecimiento de pelo eficaz de uno o más compuestos tal como se definió anteriormente y un portador compatible desde el punto de vista dermatológico. Las cantidades eficaces de los compuestos activos pueden determinarse por un experto habitual en la técnica, pero variarán dependiendo del compuesto empleado, la frecuencia de aplicación y el resultado deseado. El compuesto oscilará generalmente entre aproximadamente el 0,0000001 y aproximadamente el 50% en peso de la composición dermatológica. Preferiblemente, el compuesto oscilará entre aproximadamente el 0,001 y aproximadamente el 50%
35 en peso de composición dermatológica total, más preferiblemente entre aproximadamente el 0,1 y aproximadamente el 30% en peso de la composición.

40 En una realización, la aplicación de los presentes compuestos para la estimulación de crecimiento de pelo encuentra sus aplicaciones en especies de mamíferos, que incluyen tanto humanos como animales. En humanos, los compuestos descritos en el presente documento pueden aplicarse, por ejemplo, al cuero cabelludo, barba facial, cabeza, área púbica, labio superior, cejas y párpados. En animales criados por sus pieles, por ejemplo, visón, los compuestos descritos en el presente documento pueden aplicarse sobre la superficie entera del cuerpo para mejorar toda la piel por razones comerciales. El procedimiento también puede usarse por razones cosméticas en animales, por ejemplo, aplicarse a la piel de perros y gatos que tienen zonas con calvas debido a sarna u otras enfermedades que causan alopecia en cierto grado.

45 50 Las composiciones farmacéuticas contempladas para la estimulación de crecimiento de pelo incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para acción tópica y local. El término "tópico/a" tal como se emplea en el presente documento se refiere al uso de un compuesto, tal como se describe en el presente documento, incorporado en un portador farmacéutico adecuado, y aplicado en el sitio de pelo ralo o calvicie para ejercer una acción local. Por consiguiente, composiciones tópicas de este tipo incluyen aquellas formas farmacéuticas en las que el compuesto se aplica de manera externa por contacto directo con la piel que va a tratarse. Las formas farmacéuticas convencionales para este propósito incluyen pomadas, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, gelatinas, pulverizaciones, aerosoles y similares, y puede aplicarse en parches o apósitos impregnados dependiendo de la parte del cuerpo que va a tratarse. El término "pomada" abarca formulaciones (incluyendo cremas) que tienen bases de tipo emulsión, solubles en agua y oleaginosas, por ejemplo, petrolatum, lanolina, polietilenglicoles, así como mezclas de estos.

55 60 Normalmente, los compuestos pueden aplicarse repetidamente durante el periodo de tiempo prolongado de manera tópica en la parte del cuerpo que va a tratarse, por ejemplo, los párpados, cejas, piel o cuero cabelludo. La pauta de administración preferida involucrará generalmente administración regular, tal como diaria, durante un periodo de tratamiento de al menos un mes, más preferiblemente al menos tres meses, y lo más preferiblemente al menos seis meses.

5 Para uso tópico en los párpados o las cejas, los compuestos activos pueden formularse en disoluciones acuosas, cremas, pomadas o aceites que exhiben osmolaridad fisiológicamente aceptable mediante la adición de sales y tampones farmacéuticamente aceptables. Tales formulaciones, dependiendo del dosificador, pueden contener o no conservantes tales como cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorobutanol, ácidos parahidroxibenzoicos y sales de fenilmercurio tales como nitrato, cloruro, acetato y borato, o antioxidantes, así como aditivos como EDTA, sorbitol, ácido bórico y similares como aditivos. Además, disoluciones particularmente acuosas pueden contener agentes 10 aumentadores de viscosidad tales como polisacáridos, por ejemplo, metilcelulosa, mucopolisacáridos, por ejemplo, ácido hialurónico y sulfato de condroitina o polialcohol, por ejemplo, poli(alcohol vinílico). También pueden emplearse diversas matrices y geles de liberación lenta así como insertos oculares solubles e insolubles, por ejemplo, basados en sustancias que forman geles *in situ*. Dependiendo de la formación real y del compuesto que va a usarse, pueden emplearse diversas cantidades del fármaco y diferentes pautas de administración. Normalmente, la cantidad diaria de compuesto para el tratamiento del párpado puede ser de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg por párpado.

15 Para uso tópico en la piel y el cuero cabelludo, puede formularse ventajosamente el compuesto usando pomadas, cremas, linimentos o parches como un portador del principio activo. Además, estas formulaciones pueden contener o no conservantes, dependiendo del dosificador y la naturaleza de uso. Tales conservantes incluyen aquellos mencionados anteriormente, y ácido metil-, propil-, o butilparahidroxibenzoico, betaína, clorhexidina, cloruro de benzalconio y similares. También pueden usarse diversas matrices para la administración de liberación lenta. 20 Normalmente, la dosis que va a aplicarse en el cuero cabelludo está en el intervalo de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg al día, más preferiblemente de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 10 mg al día, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 1 mg al día dependiendo del compuesto y la formulación. Para conseguir la cantidad diaria de medicación dependiendo de la formulación, el compuesto puede administrarse una o varias veces al día con o sin antioxidantes.

25 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto divulgado en el presente documento. Formulaciones tópicas pueden estar compuestas generalmente por un portador farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema de conservante y emoliente.

30 La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y de la condición que va a tratarse; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la técnica.

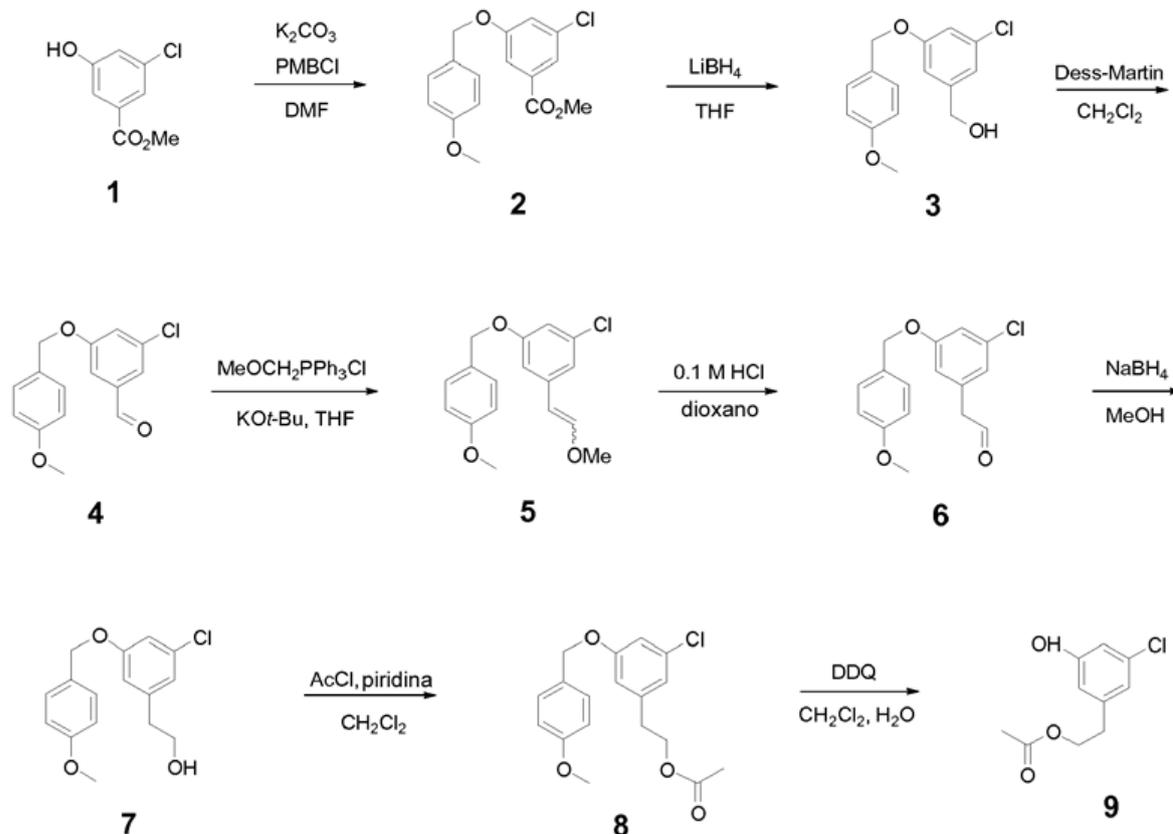
35 Los compuestos divulgados en el presente documento son también útiles en combinación con otros fármacos útiles para el tratamiento de glaucoma u otros estados.

Métodos de síntesis

40 En algunos de los siguientes métodos de síntesis se divulgan compuestos que no forman parte de la invención reivindicada. Sin embargo, los métodos de síntesis son no obstante ilustrativos de cómo pueden prepararse los compuestos reivindicados. Se busca protección para la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

45

Esquema 1



Preparación 1

5

Acetato de 3-cloro-5-hidroxifenetilo (9, esquema 1)

Etapa 1. Protección de fenol 1 para dar éter 2

10 Se añadieron carbonato de potasio (4,3 g, 31,1 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (2,02 ml, 14,9 mmol) a una disolución de fenol 1 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006, incorporada por referencia en el presente documento, 2,30 g, 12,3 mmol) en DMF (100 ml). Se calentó la mezcla a 100°C. Después de 3 horas se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió después entre agua (150 ml) y EtOAc (200 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua adicional (100 ml) y salmuera (50 ml). Se secó entonces la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (20% de EtOAc/hexano) proporcionó 3,25 g (86%) de éter 2.

20 Etapa 2. Reducción de 2 para dar 3

25 Se añadió una disolución de éster 2 (3,25 g, 10,6 mmol) en THF (17 ml) mediante jeringa a la disolución de $LiBH_4$ (0,346 g, 15,9 mmol) en THF (5 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla a 80°C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con agua, se diluyó con ácido cítrico acuoso al 5% (100 ml) y se extrajo con EtOAc (75 ml). Se secó ($MgSO_4$) la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 2,91 g (99%) de alcohol 3.

Etapa 3. Oxidación de 3 para dar 4

30 Se añadió una disolución de alcohol 3 (2,50 g, 8,97 mmol) en CH_2Cl_2 (125 ml) a una disolución de periodinano de Dess-Martin (4,57 g, 10,8 mmol) en CH_2Cl_2 (125 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se dividió la reacción entre agua (500 ml) y CH_2Cl_2 (300 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 250 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (200 ml), después se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 2,42 g (97%) de aldehído 4.

35

Etapa 4. Reacción de Wittig de 4 para dar 5

5 Se añadió *tert*-butoxido de potasio (2,54 g, 22,6 mmol) a una disolución de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio (3,72 g, 10,8 mmol) en THF (60 ml) a 0°C. Después de 30 minutos a 0°C, se añadió una disolución de aldehído 4 (2,5 g, 9,03 mmol) en THF (30 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción a 0°C mediante la adición lenta de H₂O, después se dividió entre HCL acuoso al 10% (95 ml) y EtOAc (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (20 ml), después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (40% de EtOAc/hexano) proporcionó 2,70 g (98%) de éter de enol 5.

Etapa 5. Hidrólisis de 5 para dar 6

15 Se añadió HCl acuoso M (2,84 ml, 0,28 mmol) a una disolución de éter de enol 5 (2,70 g, 8,86 mmol) en dioxano (90 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se calentó la mezcla a 60°C durante 2,5 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se dividió la mezcla de reacción entre NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y CH₂Cl₂ (300 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 300 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con H₂O y salmuera, después se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 812 mg (32%) de aldehído 6.

Etapa 6. Reducción de 6 para dar 7

25 Se añadió borohidruro de sodio (159 mg, 4,20 mmol) a una disolución de aldehído 6 (812 mg, 2,79 mmol) en MeOH (34 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de 20 minutos a temperatura ambiente, se enfrió la reacción a 0°C y se extinguió añadiendo agua lentamente. Se diluyó entonces la mezcla con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (50% de EtOAc/hexano) proporcionó 816 mg (99%) de alcohol 7.

30

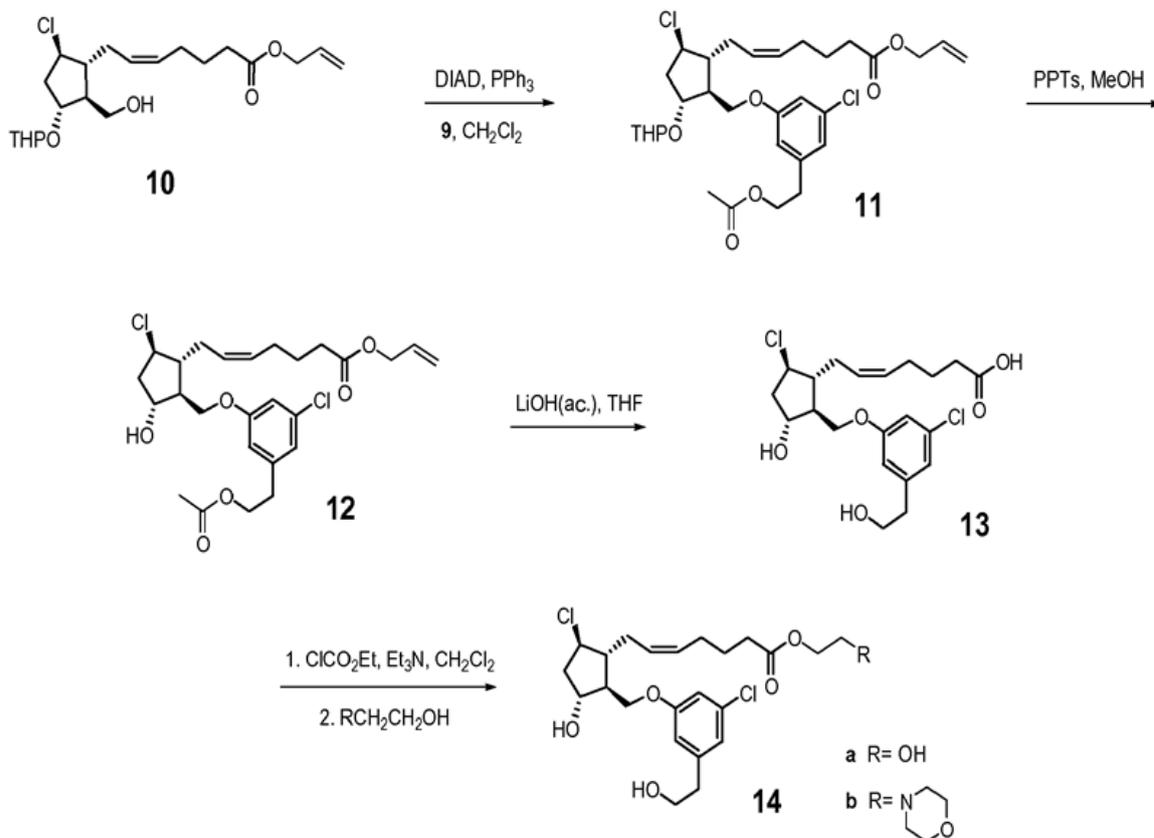
Etapa 7. Protección de 7 para dar 8

35 Se añadieron piridina (247 µl, 3,05 mmol) y cloruro de acetilo (216 µl, 3,04 mmol) de manera secuencial a una disolución de alcohol 7 (816 mg, 2,79 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). Después de 5 min, se dividió la mezcla de reacción entre NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml) y CH₂Cl₂ (150 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (10% de EtOAc/hexano) proporcionó 850 mg (91%) de acetato 8.

40 Etapa 8. Desprotección de 8 para dar 9

45 Se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, 814 mg, 3,59 mmol) a una mezcla de éter 8 (400 mg, 1,19 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) y H₂O (0,45 ml) a 0°C. Después de 1 hora a 0°C, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, se extinguió la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (30% de EtOAc/hexano) proporcionó 80 mg (31%) del compuesto del título (9).

Esquema 2



Ejemplo 1

5

Etapa 1. Reacción de Mitsunobu de 9 y 10 para dar 11

Se añadieron trifetilfosfina (98 mg, 0,37 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 58 mg, 0,30 mmol) de manera secuencial a una disolución de alcohol 10 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006; 100 mg, 0,25 mmol) y fenol 9 (preparación 1, 80 mg, 0,37 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, se dividió la mezcla de reacción entre NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (15 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (20% de EtOAc/hexano) proporcionó 108 mg (72%) de aril éter 11.

Etapa 2: Desprotección de 11 para dar 12.

Se añadió p-toluensulfonato de piridinio (PPTs, 4,7 mg, 0,019 mmol) a una disolución de 11 (108 mg, 0,18 mmol) en metanol (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se calentó la disolución a 40°C durante 5 h, después se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (50% de EtOAc/hexano) proporcionó 53 mg (57%) de alcohol 12.

Etapa 3: Hidrólisis de 12 para dar 13

Se añadió hidróxido de litio (0,15 ml de una disolución acuosa 1,0 M, 0,15 mmol) a una disolución de éster 12 (13 mg, 0,025 mmol) en THF (0,13 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se dividió la reacción entre HCl acuoso al 10% (3 ml) y EtOAc (7 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 7 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 11 mg (cuant.) de compuesto 13.

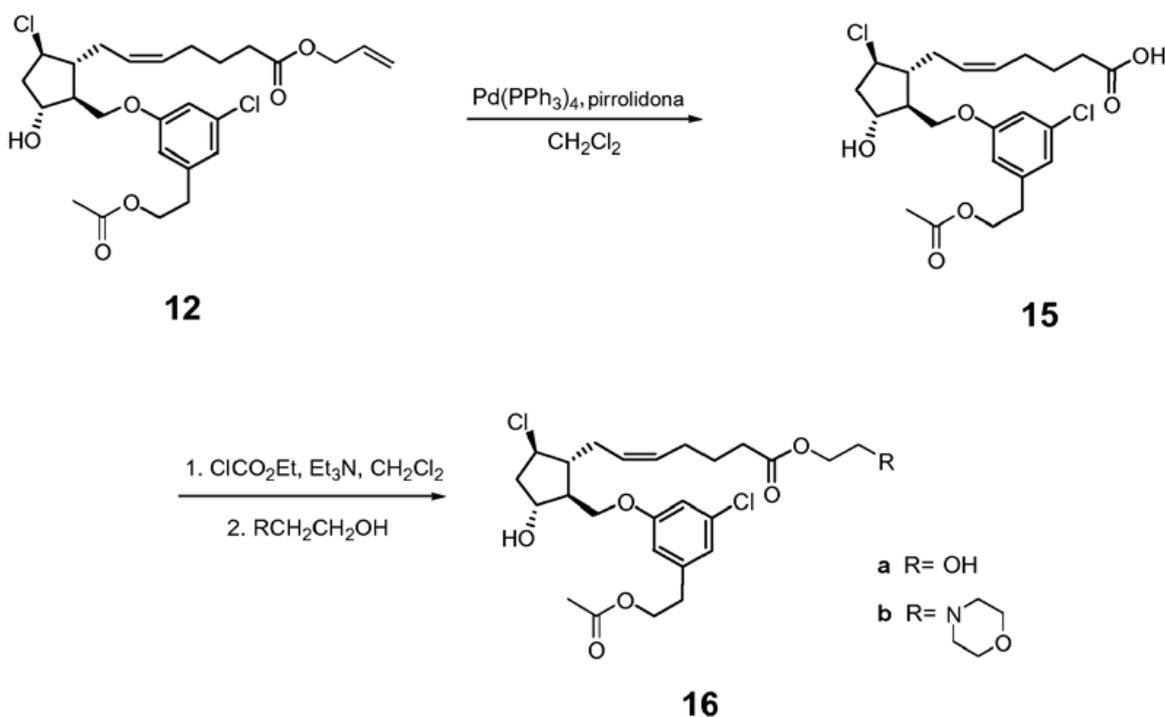
Etapa 4: Conversión de 13 para dar 14a o 14b

Se añaden trietilamina y cloroformiato de etilo de manera secuencial a una disolución de compuesto 13 en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y etilenglicol. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se divide la mezcla de reacción entre H_2O y CH_2Cl_2 . Se separan las fases y se extrae la fase

acuosa con CH_2Cl_2 (2x). Se lava la fase orgánica combinada con HCl 1 N, después se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporciona compuesto 14a.

- 5 Se añaden trietilamina y cloroformiato de etilo de manera secuencial a una disolución de compuesto 1 en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y 4-(2-hidroxi-etil)-morfina. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se divide la mezcla de reacción entre H_2O y CH_2Cl_2 . Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2x). Se lava la fase orgánica combinada con HCl 1 N, después se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (10% de $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporciona compuesto 14b.

Esquema 3

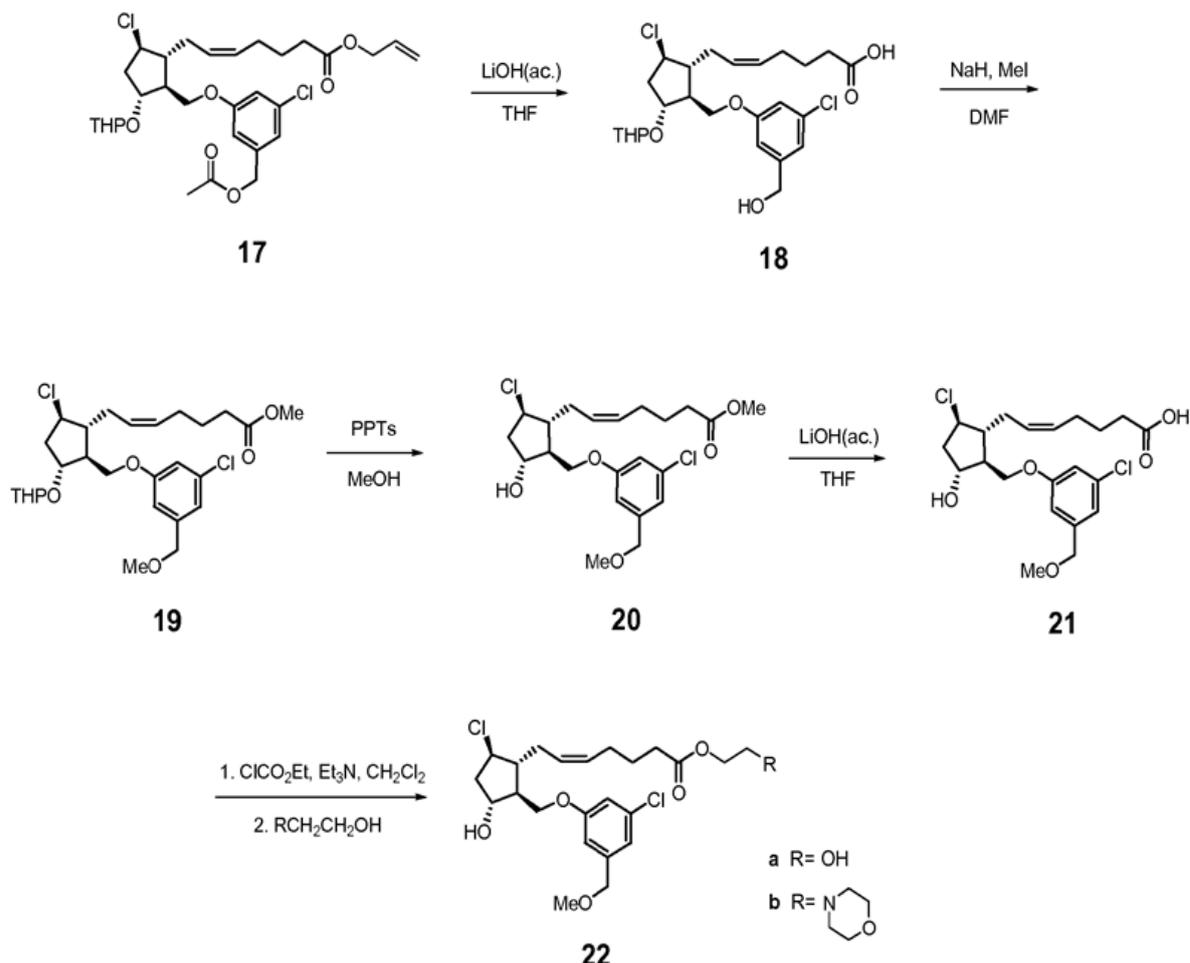


15 Ejemplo 2

Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,017 mmol) y pirrolidina (14 μl , 0,17 mmol) de manera secuencial a una disolución de éster alílico 12 (30 mg, 0,058 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml). Después de 5 min, se dividió la mezcla de reacción entre HCl acuoso 1,0 M (5 ml) y CH_2Cl_2 (15 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (60% de EtOAc/hexano) proporcionó 9 mg (33%) de compuesto 15.

25 El compuesto 15 puede convertirse en compuestos 16a o 16b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

Esquema 4



Etapa 1. Hidrólisis de 17 para dar 18

5 Se convirtió éster 17 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006; 200 mg, 0,343 mmol) en 140 mg (57%) de hidroxiaácido 18 según el procedimiento del ejemplo 1, etapa 3.

10 Etapa 2. Dimetilación de 18 para dar 19

15 Se añadió una disolución de hidroxiaácido 18 (54 mg, 0,11 mmol) en DMF (0,5 ml) una suspensión de hidruro de sodio (11 mg de una suspensión al 60% en peso, 0,28 mmol) en DMF (0,5 ml). Se añadió después yodometano (67 µl, 1,08 mmol). Se dividió la mezcla de reacción entre agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexanos → EtOAc, gradiente) proporcionó 50 mg (88%) de 19.

20 Etapa 3. Desprotección de 19 para dar 20

25 Se convirtió acetal 19 (50 mg, 0,094 mmol) en 23 mg (55%) de alcohol 20 según el procedimiento del ejemplo 1, etapa 2.

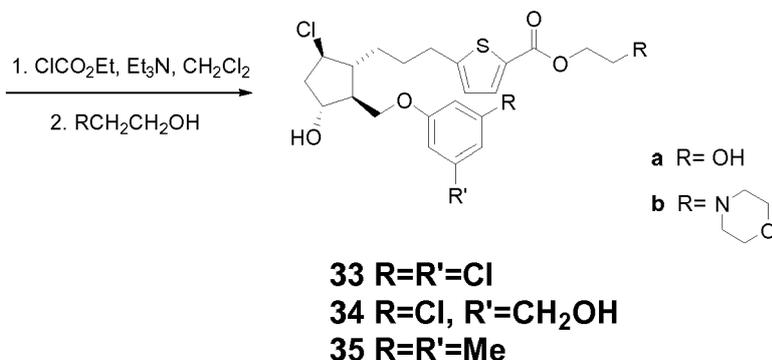
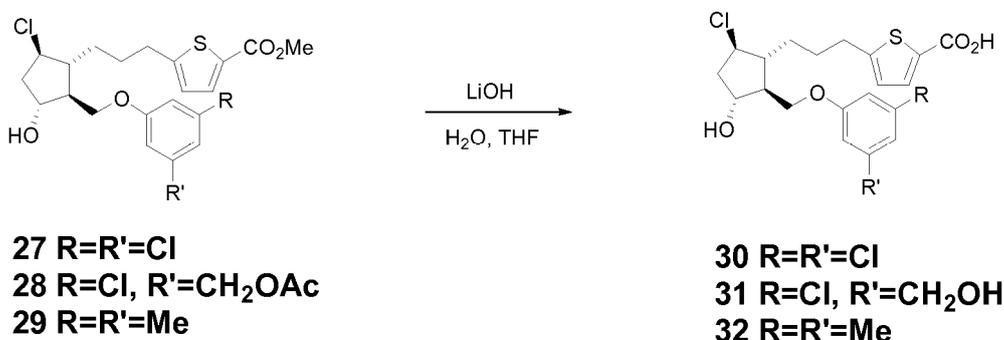
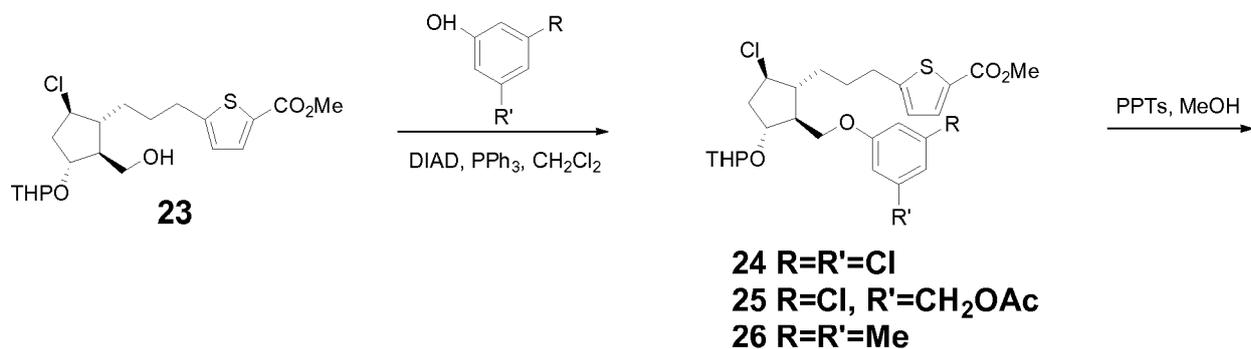
Etapa 4. Hidrólisis de 20 para dar 21

30 Se convirtió éster 20 (23 mg, 0,052 mmol) en 13 mg (58%) de compuesto 21 según el procedimiento del ejemplo 1, etapa 3.

Etapa 5. Conversión de compuesto 21 para dar 22a o 22b

El compuesto 21 puede convertirse en compuestos 22a o 22b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

Esquema 5



5 Ejemplo 4

Etapa 1. Reacción de Mitsunobu de 23 para dar 24

Se añadieron trifetilfosfina (38 mg, 0,14 mmol) y DIAD (23 μ l, 0,12 mmol) a una disolución de alcohol 23 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006, incorporada por referencia en el presente documento; 40 mg, 0,096 mmol) y 3,5-diclorofenol (23 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, se dividió la mezcla entre CH₂Cl₂ (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 20 mg (37%) de 24.

Etapa 2. Desprotección de 24 para dar 27

Se añadió *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTs, 1 mg, 0,004 mmol) a una disolución de 24 (20 mg, 0,036 mmol) en metanol (0,35 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la disolución a 40°C durante la noche, después se enfrió y se

concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano →EtOAc, gradiente) proporcionó 10 mg (59%) de 27.

5 Etapa 3. Hidrólisis de 27 para dar 30

Se convirtió éster 27 (10 mg, 0,021 mmol) en 3 mg (31%) de compuesto 30 según el procedimiento del ejemplo 1, etapa 3 con las siguientes modificaciones: se agitó la reacción durante 18 horas a temperatura ambiente, y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (10% de MeOH/CH₂Cl₂).

10 Etapa 4. Conversión de compuesto 30 para dar 33a o 33b

El compuesto 30 puede convertirse en compuestos 33a o 33b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

15 Ejemplo 5

Se convirtió éster 28 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 30 mg, 0,058 mmol) en 13 mg (49%) de compuesto 31 según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 3. El compuesto 31 puede convertirse en compuestos 34a o 34b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

20 Ejemplo 6

Etapa 1. Reacción de Mitsunobu de 20 para dar 26

25 Se añadieron trifetilfosfina (47 mg, 0,18 mmol) y DIAD (27 µl, 0,14 mmol) a una disolución de alcohol 23 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 50 mg, 0,12 mmol) y 3,5-dimetilfenol (17 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, se dividió la mezcla entre CH₂Cl₂ (10 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano →EtOAc, gradiente) proporcionó 53 mg (85%) de 26.

Etapa 2. Desprotección de 26 para dar 29

35 Se convirtió acetal 26 (53 mg, 0,10 mmol) en 37 mg (83%) de alcohol 29 según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 2.

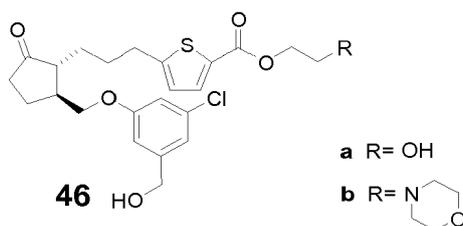
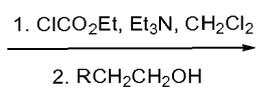
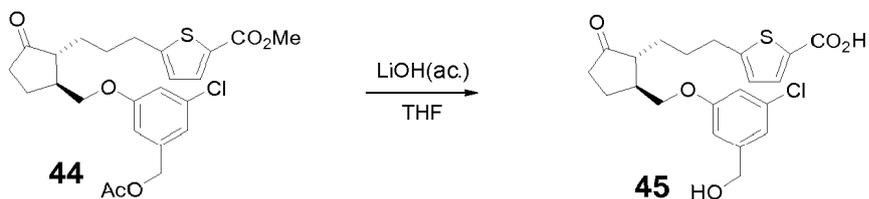
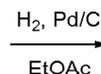
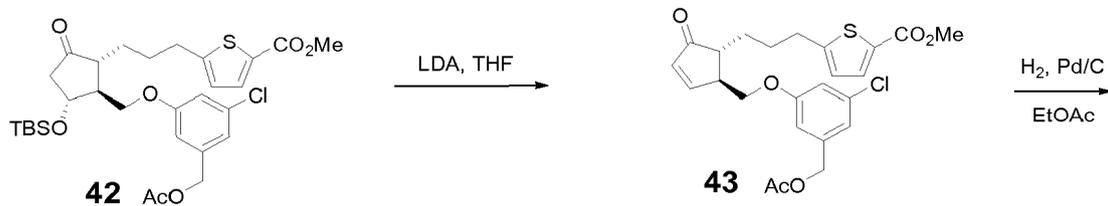
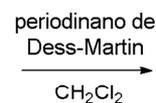
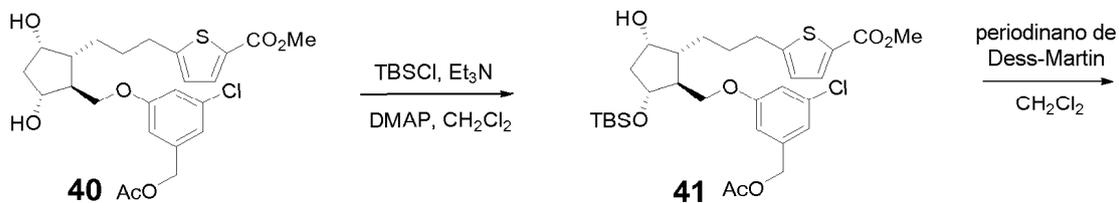
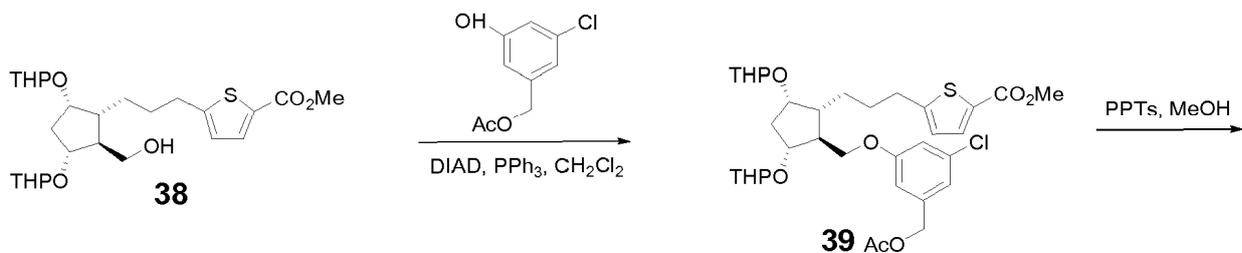
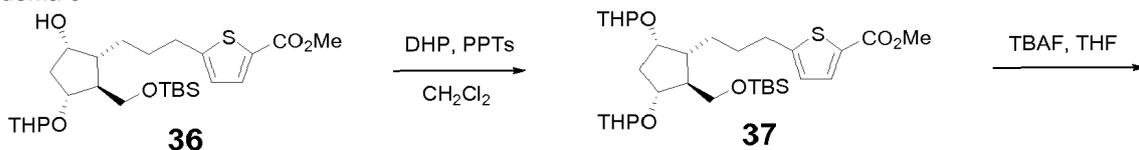
Etapa 3. Hidrólisis de 29 para dar 32

40 Se convirtió éster 29 (37 mg, 0,085 mmol) en 15 mg (42%) de compuesto 32 según el procedimiento del ejemplo 1, etapa 3 con las siguientes modificaciones: se agitó la reacción durante 18 horas a 40°C, y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (10% de MeOH/CH₂Cl₂).

Etapa 4. Conversión de compuesto 32 para dar 35a o 35b

45 El compuesto 32 puede convertirse en compuestos 35a o 35b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

Esquema 6



a R= OH

b R= N(CH₂)₂O

Ejemplo 7

Etapa 1. Protección de 36 para dar 37

Se añadieron dihidropirano (391 μ l, 4,29 mmol) y PPTs (50 mg, 0,20 mmol) a una disolución de alcohol 36 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 550 mg, 1,07 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 40°C durante la noche, después se enfrió y se concentró a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 550 mg (86%) de 37.

Etapa 2. Desililación de 37 para dar 38

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,51 ml de una disolución de THF 1,0 M, 2,51 mmol) a una disolución de 37 (500 mg, 0,84 mmol) en THF (7,6 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se dividió la mezcla de reacción entre agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, después se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron en vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 393 mg (97%) de 38.

Etapa 3. Mitsunobu de 38 para dar 39

Se convirtieron alcohol 38 (437 mg, 0,91 mmol) y acetato de 3-cloro-5-hidroxibencilo (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/757.696, presentada el 10 de enero de 2006; 218 mg, 1,09 mmol) en 350 mg (58%) de aril éter 39 según el procedimiento del ejemplo 6, etapa 1.

Etapa 4. Desprotección de 39 para dar 40

Se convirtió bis-acetal 39 (350 mg, 0,53 mmol) en 150 mg (57%) de diol 40 según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 2.

Etapa 5. Monosililación de 40 para dar 41

Se añadieron trietilamina (63 μ l, 0,45 mmol), dimetilaminopiridina (7 mg, 0,057 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (50 mg, 0,33 mmol) de manera secuencial a una disolución de 40 (150 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml). Después de agitar 18 horas a temperatura ambiente, se dividió la mezcla entre CH_2Cl_2 (10 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 90 mg (49%) de 41.

Etapa 6. Oxidación de 41 para dar 42

Se añadió periodinano de Dess-Martin (75 mg, 0,18 mmol) a una disolución de 41 (90 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (7,35 ml) a 0°C y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se dividió la mezcla entre CH_2Cl_2 (10 ml) y agua (10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (5 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 80 mg (89%) de cetona 42.

Etapa 7. Eliminación de 42 para dar 43

Se añadió una disolución de diisopropilamida de litio (0,41 ml de una disolución 2,0 M en heptano-THF-etilbenceno, 0,82 mmol) a una disolución de 42 (80 mg, 0,13 mmol) en THF (2,3 ml) a -78°C. Después de 90 minutos a -78°C, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de 15 minutos a temperatura ambiente, se extinguió la reacción mediante la adición de HCl acuoso 0,1 N (15 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 40 mg (64%) de enona 43.

Etapa 8. Hidrogenación de 43 para dar 44

Se añadió paladio sobre carbono (10% en peso, 8 mg) a una disolución de enona 43 (40 mg, 0,084 mmol) en EtOAc (1,6 ml). Se estableció una atmósfera de hidrógeno mediante la evacuación y el relleno con hidrógeno (5x) y se agitó la mezcla de reacción bajo un balón de hidrógeno durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de celite, el lavado con EtOAc, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 31 mg (77%) de cetona saturada 44.

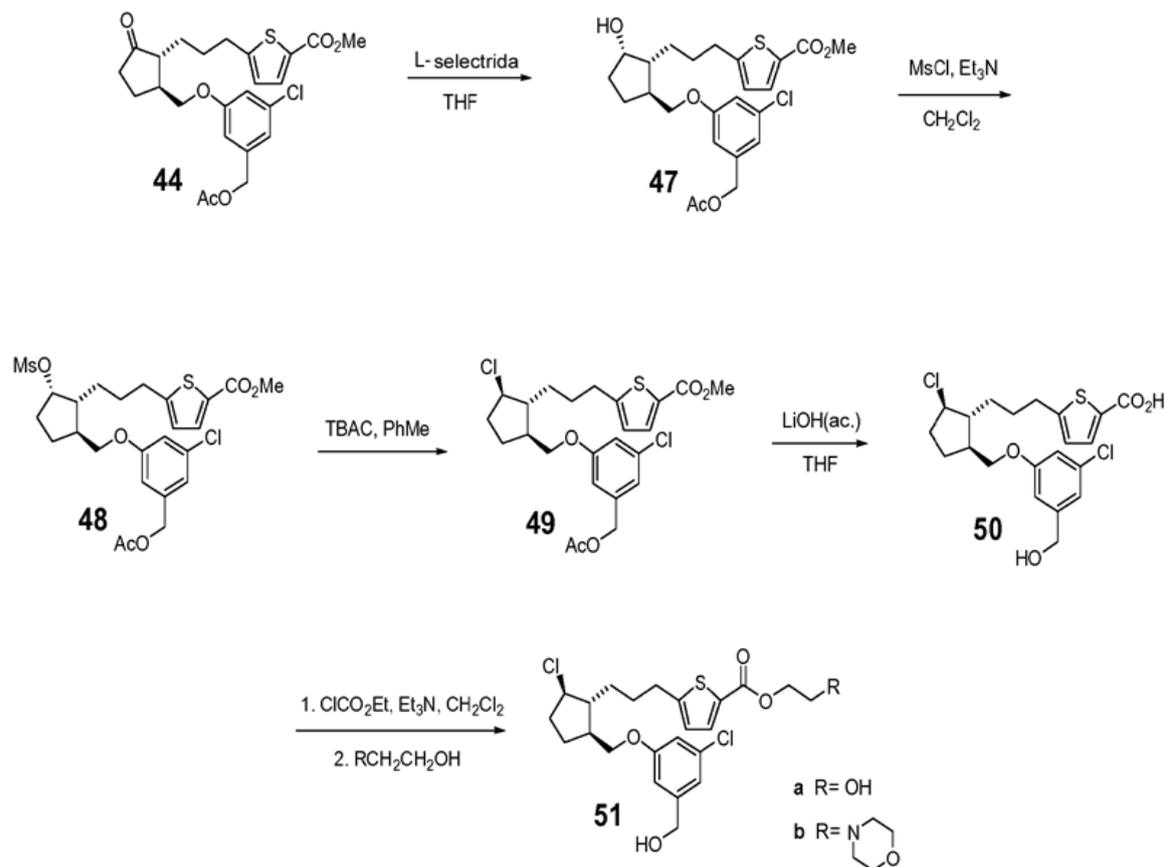
Etapa 9. Hidrólisis de 44 para dar 45

Se convirtió éster 44 (5 mg, 0,010 mmol) en 3,5 mg (79%) de compuesto 45 según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 3.

Etapa 10. Conversión de compuesto 45 para dar 46a o 46b

5 El compuesto 45 puede convertirse en compuestos 46a o 46b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

Esquema 7



10 Ejemplo 8

Etapa 1. Reducción de 44 para dar 47

15 Se añadió una disolución de L-selectrida (74 μl de una disolución 1,0 M en THF, 0,074 mmol) a una disolución de 44 (26 mg, 0,054 mmol) en THF (1,8 ml) a -78°C . Después de 1 hora a -78°C , se añadió L-selectrida (108 μl , 0,108 mmol) adicional. Después de 5 horas a -78°C , se extinguió la reacción mediante la adición de H_2O_2 acuoso al 3% (1,5 ml) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (5 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml). Se secaron (MgSO_4) los extractos combinados, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 13 mg (50%) de alcohol 47.

Etapa 2. Mesilación de 47 para dar 48

25 Se añadieron trietilamina (5,6 μl , 0,040 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,6 μl , 0,033 mmol) de manera secuencial a una disolución de 47 (13 mg, 0,027 mmol) en CH_2Cl_2 (0,2 ml) a 0°C , y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (2 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 15 mg (99%) de mesilato 48.

Etapa 3. Conversión de 48 en cloruro 49

35 Se añadió cloruro de tetrabutilamonio (38 mg, 0,14 mmol) a una disolución de 48 (15 mg, 0,027 mmol) en tolueno (0,27 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 18 horas. Se diluyó la mezcla enfriada con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron (MgSO_4) los extractos orgánicos combinados, se filtraron y se

concentraron a vacío. La purificación del residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) proporcionó 5 mg (37%) de cloruro 49.

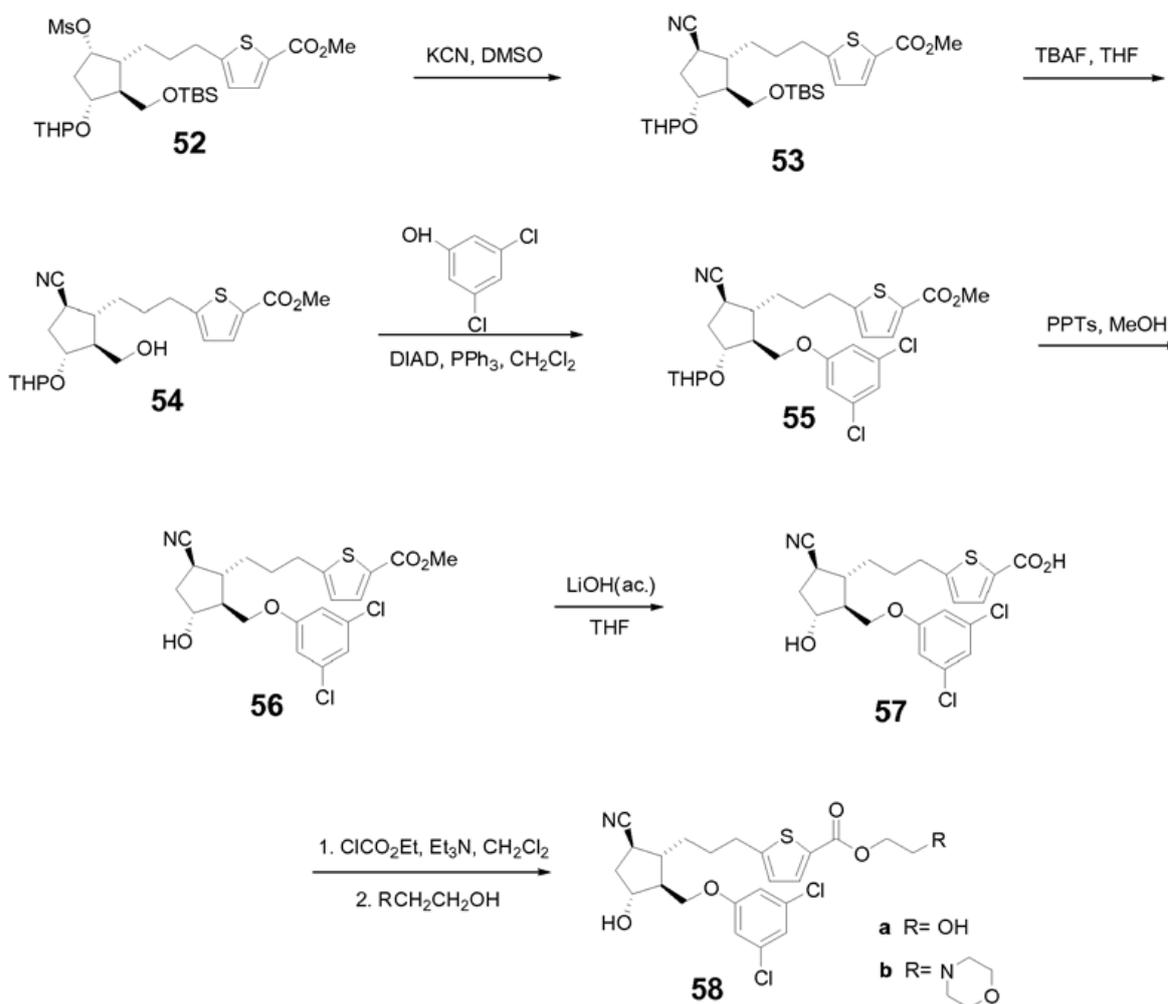
Etapa 4. Hidrólisis de 49 para dar 50

5 Se convirtió éster 49 (5 mg, 0,010 mmol) en 1 mg (23%) de compuesto 50 según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 3.

Etapa 5. Conversión de compuesto 50 para dar 51a o 51b

10 El compuesto 50 puede convertirse en compuestos 51a o 51b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

Esquema 8



15

Ejemplo 9

Etapa 1. Conversión de 52 para dar nitrilo 53

20 Se añadió cianuro de potasio (569 mg, 8,74 mmol) a una disolución de mesilato 52 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 2,10 g, 3,55 mmol) en DMSO (97 ml). Se calentó la mezcla a 65°C durante 18 horas después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Se secó (MgSO₄) la fase orgánica combinada, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano → EtOAc, gradiente) proporcionó 270 mg (15%) de nitrilo 53.

25

Etapa 2. Desililación de 53 para dar 54

30 Se convirtió silil éter 53 (270 mg, 0,52 mmol) se convirtió en 150 mg (71%) de alcohol 54 según el procedimiento del

ejemplo 7, etapa 2.

Etapa 3. Mitsunobu de 54 para dar 55

- 5 Se convirtieron alcohol 54 (50 mg, 0,12 mmol) y 3,5-diclorofenol (24 mg, 0,15 mmol) en 50 mg (74%) de aril éter 55 según el procedimiento del ejemplo 6, etapa 1.

Etapa 4. Desprotección de 55 para dar 56

- 10 Se convirtió acetal 55 (50 mg, 0,090 mmol) en 20 mg (47%) de alcohol 56 según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 2.

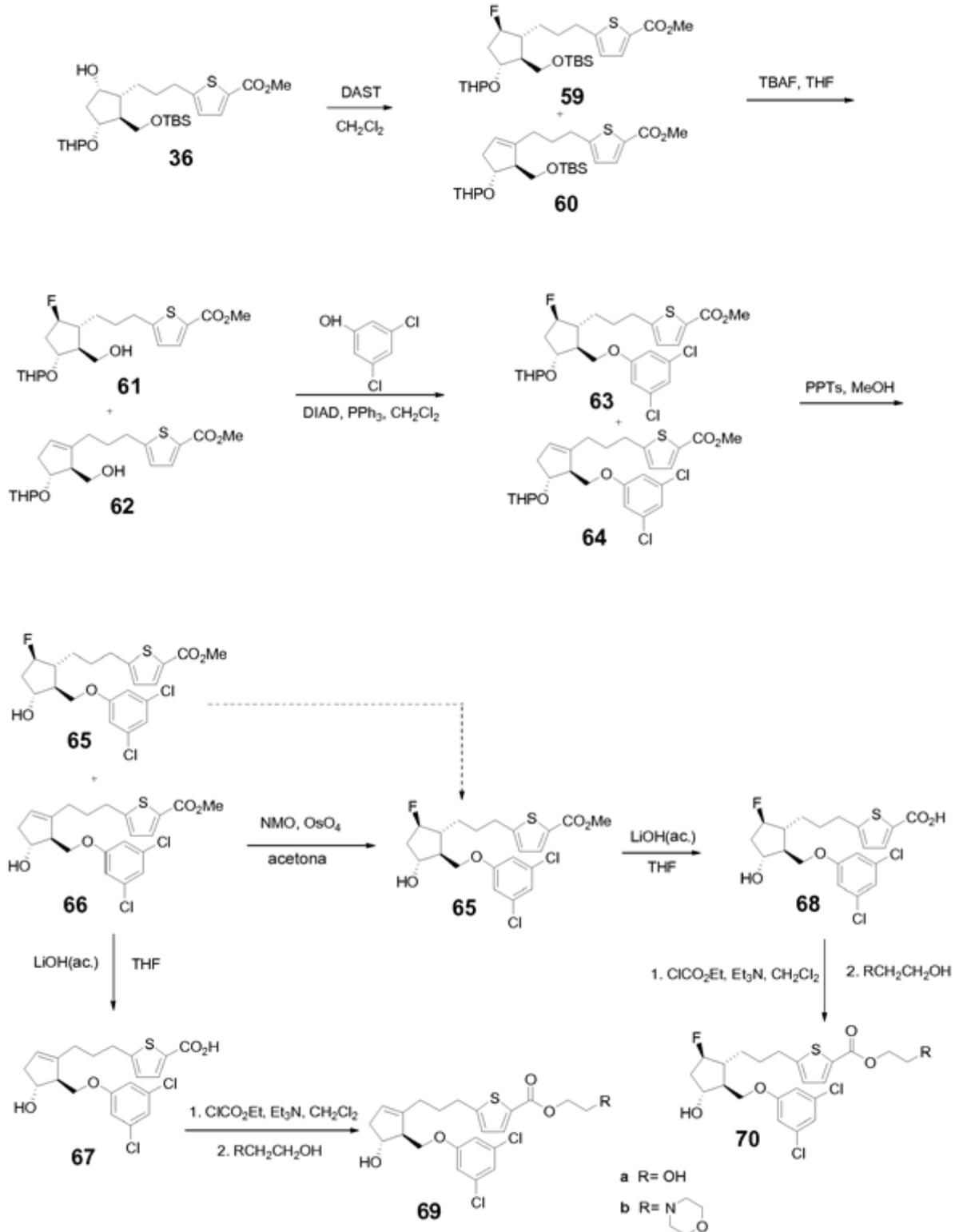
Etapa 5. Hidrólisis de 56 para dar 57

- 15 Se convirtió éster 56 (15 mg, 0,032 mmol) en 8 mg (55%) de compuesto 57 según el procedimiento del ejemplo 1, etapa 3 con las siguientes modificaciones: la concentración fue de 0,4 M en THF, se agitó la reacción durante 18 horas a 40°C, y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (10% de MeOH/CH₂Cl₂).

- 20 Etapa 6. Conversión de compuesto 57 para dar 58a o 58b

El compuesto 57 puede convertirse en compuestos 58a o 58b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

Esquema 9



Ejemplo 10

5

Etapas 1. Conversión de 36 en fluoruro 59 y alqueno 60

10

Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 104 µl, 0,79 mmol) a una disolución de alcohol 36 (véase solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/805.285, presentada el 20 de junio de 2006; 200 mg, 0,39 mmol) en CH₂Cl₂ (92 ml) a -78°C. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se extinguió la reacción con NaHCO₃

acuoso saturado (25 ml). Se diluyó la mezcla con agua (25 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Se secó (MgSO_4) la fase orgánica combinada, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 42 mg (~20%) de una mezcla inseparable de 59 y 60.

5 Etapa 2. Disililación de 59/60 para dar 61/62

Se convirtieron silil éteres 59/60 (42 mg, ~0,08 mmol) en 25 mg (-77%) de alcoholes inseparables 61/62 según el procedimiento del ejemplo 7, etapa 2.

10 Etapa 3. Mitsunobu de 61/62 para dar 63/64

Se convirtieron alcoholes 61/62 (25 mg, ~0,06 mmol) y 3,5-diclorofenol (9 mg, 0,055 mmol) en 24 mg (~70%) de aril éteres inseparables 63/64 según el procedimiento del ejemplo 6, etapa 1.

15 Etapa 4. Desprotección de 63/64 para dar 65 y 66

Se convirtieron acetales 63/64 (24 mg, ~0,45 mmol) en 1 mg (~5%) de hidroxilalqueno 66 y 20 mg (~83%) de una mezcla de 65 y 66 según el procedimiento del ejemplo 4, etapa 2.

20 Etapa 5. Hidrólisis de 66 para dar 67

Se convirtió éster 66 (1 mg, 0,022 mmol) en 1 mg (cuant.) de 67 según el procedimiento del ejemplo 6, etapa 3.

25 Etapa 6. Conversión de compuesto 67 para dar 69a o 69b

El compuesto 67 puede convertirse en compuestos 69a o 69b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

30 Ejemplo 11

Etapa 1. Oxidación de 65/66 para proporcionar 65 puro

35 Se añadió tetróxido de osmio (160 μl de una disolución en agua al 4% en peso, 0,026 mmol) a una disolución de N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO, 11,4 mg, 0,097 mmol) y la mezcla de 65 y 66 (ejemplo 10, etapa 4, 20 mg, ~0,044 mmol) en acetona (1,1 ml) a 0°C y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se extinguió la reacción con NaHCO_3 acuoso al 5% (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (hexano \rightarrow EtOAc, gradiente) proporcionó 5 mg (~24%) de fluoruro 65.

40 Etapa 2. Hidrólisis de 65 para dar 68

Se convirtió éster 65 (5 mg, 0,011 mmol) en 2 mg (41%) de compuesto 68 según el procedimiento del ejemplo 6, etapa 3.

45 Etapa 3. Conversión de compuesto 68 para dar 70a o 70b

El compuesto 68 puede convertirse en compuestos 70a o 70b según las etapas descritas en el ejemplo 1, etapa 4.

50 Ejemplos *in vivo*

Los compuestos 14a, 14b, 16a, 16b, 22a, 22b, 33a, 33b, 34a, 34b, 35a, 35b, 46a, 46b, 51a, 51b, 58a, 58b, 69a, 69b, 70a y 70b anteriormente se someten a pruebas *in vivo* para medir su capacidad de reducción de la presión intraocular. El compuesto 14a se somete a prueba en perros normotensos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde el nivel inicial. Este compuesto también se somete a prueba en monos con hipertensión inducida por láser, la IOP disminuye desde el nivel inicial.

60 El compuesto 14b se somete a prueba en perros normotensos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde el nivel inicial. Este compuesto también se somete a prueba en monos con hipertensión inducida por láser, la IOP disminuye desde el nivel inicial.

65 El compuesto 16a se somete a prueba en perros normotensos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde el nivel inicial. Este compuesto también se somete a prueba en monos con hipertensión inducida por láser, la IOP disminuye desde el nivel inicial.

El compuesto 16b se somete a prueba en perros normotensos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde el nivel

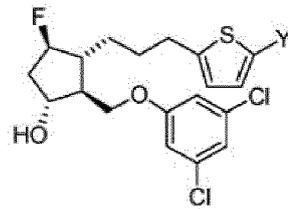
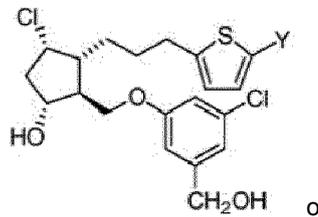
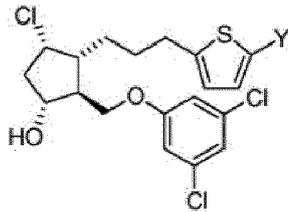
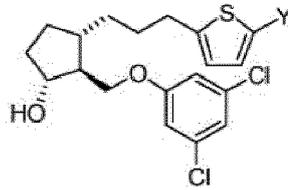
El compuesto 70a se somete a prueba en perros normotensos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde el nivel inicial. Este compuesto también se somete a prueba en monos con hipertensión inducida por láser, la IOP disminuye desde el nivel inicial.

5 El compuesto 70b se somete a prueba en perros normotensos. La presión intraocular (IOP) disminuye desde el nivel inicial. Este compuesto también se somete a prueba en monos con hipertensión inducida por láser, la IOP disminuye desde el nivel inicial.

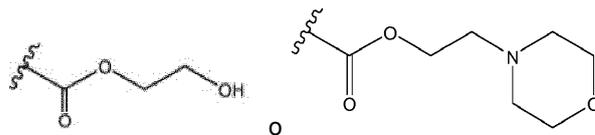
10 La descripción anterior detalla composiciones y métodos específicos que pueden emplearse para poner en práctica la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, resulta evidente para un experto habitual en la técnica que los compuestos divulgados también pueden obtenerse a partir de diferentes compuestos de partida mediante reacciones químicas diferentes.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula:

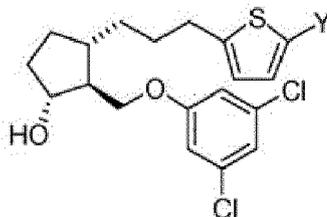


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

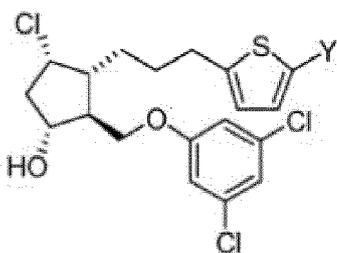


en el que Y es

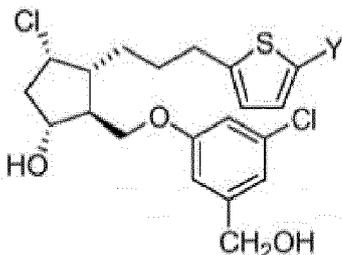
2. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



3. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula

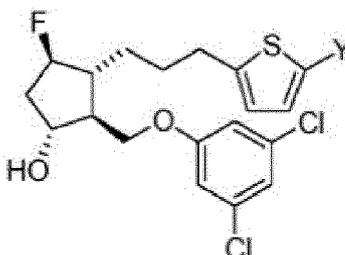


4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



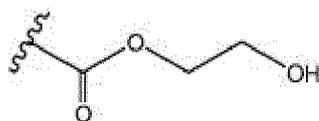
5

5. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula



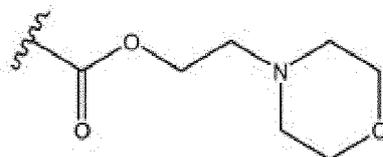
10

6. Compuesto según las reivindicaciones 2 a 5, en el que Y es



15

7. Compuesto según las reivindicaciones 2 a 5, en el que Y es



20

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio y sales de amonio.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método de terapia.

25

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un método de tratar glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

11. Composición líquida aceptable desde el punto de vista oftalmológico, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

30

12. Composición líquida según la reivindicación 11, para su uso en un método de terapia.

13. Composición líquida según la reivindicación 11, para su uso en un método de tratar glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.