

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0714683-3 A2**

(22) Data de Depósito: 16/07/2007  
(43) Data da Publicação: 26/03/2013  
(RPI 2203)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 213/42  
C07D 239/26  
C07D 277/56  
C07D 333/38  
C07D 401/12  
C07D 417/12  
C07C 311/01  
A61K 31/4155  
A61P 27/06

(54) **Título:** AGONISTAS EP2

(30) **Prioridade Unionista:** 28/07/2006 US 60/833.907,  
04/06/2007 US 60/941.923, 04/06/2007 US 60/941.923, 28/07/2006  
US 60/833.907

(73) **Titular(es):** Pfizer Products Inc.

(72) **Inventor(es):** Charles Floyd Brosworth, Ganesh Prasanna,  
Jennifer Anne Fontaine

(74) **Procurador(es):** Nellie Anne Daniel-Shores

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2007002044 de 16/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/015517de  
07/02/2008

(57) **Resumo:** AGONISTAS EP2 . A invenção fornece agonistas de EP2, métodos para a sua preparação, composições farmacêuticas que contêm estes compostos, e métodos para usar estes compostos e 5 composições para reduzir a pressão intra-ocular e desse modo tratar glaucoma.

## “AGONISTAS EP2”

Este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisório U.S. No. 60/833.907 depositado em 28 de julho de 2006, e Pedido Provisório U.S. No. 60/941.923 depositado em 4 de junho de 2007, os teores dos quais estão desse modo incorporados por referência em sua  
5 totalidade.

### Campo da Invenção

A invenção se refere aos ésteres de agonistas de EP2, métodos para sua preparação, composições farmacêuticas que contêm estes compostos, e métodos de uso destes compostos e composições para reduzir a pressão intra-ocular e desse modo tratando glaucoma.  
10

### Antecedentes de Invenção

Glaucoma é uma doença progressiva que leva ao dano do nervo ótico, e, por último, perda total de visão. As causas desta doença foram por muitos anos o assunto de estudos extensos, porém ainda não são completamente entendidas. O sintoma principal de  
15 e/ou fator de risco para a doença é pressão intra-ocular elevada ou hipertensão ocular devido ao excesso de humor aquoso na câmara anterior do olho. As causas de acúmulo de humor aquoso na câmara anterior não são completamente entendidas. Sabe-se que a pressão intra-ocular elevada pode ser pelo menos parcialmente controlada administrando-se  
20 drogas que reduzem ou a produção de humor aquoso dentro do olho, tal como beta-bloqueadores e inibidores de anidrase carbônicos, ou o aumento do fluxo de humor aquoso fora do olho, tal como mióticos e simpatomiméticos. Latanoprost, um novo análogo de prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , é um agonista de receptor de prostanóide FP seletivo que reduz a pressão intra-ocular aumentando o derramamento de humor aquoso.

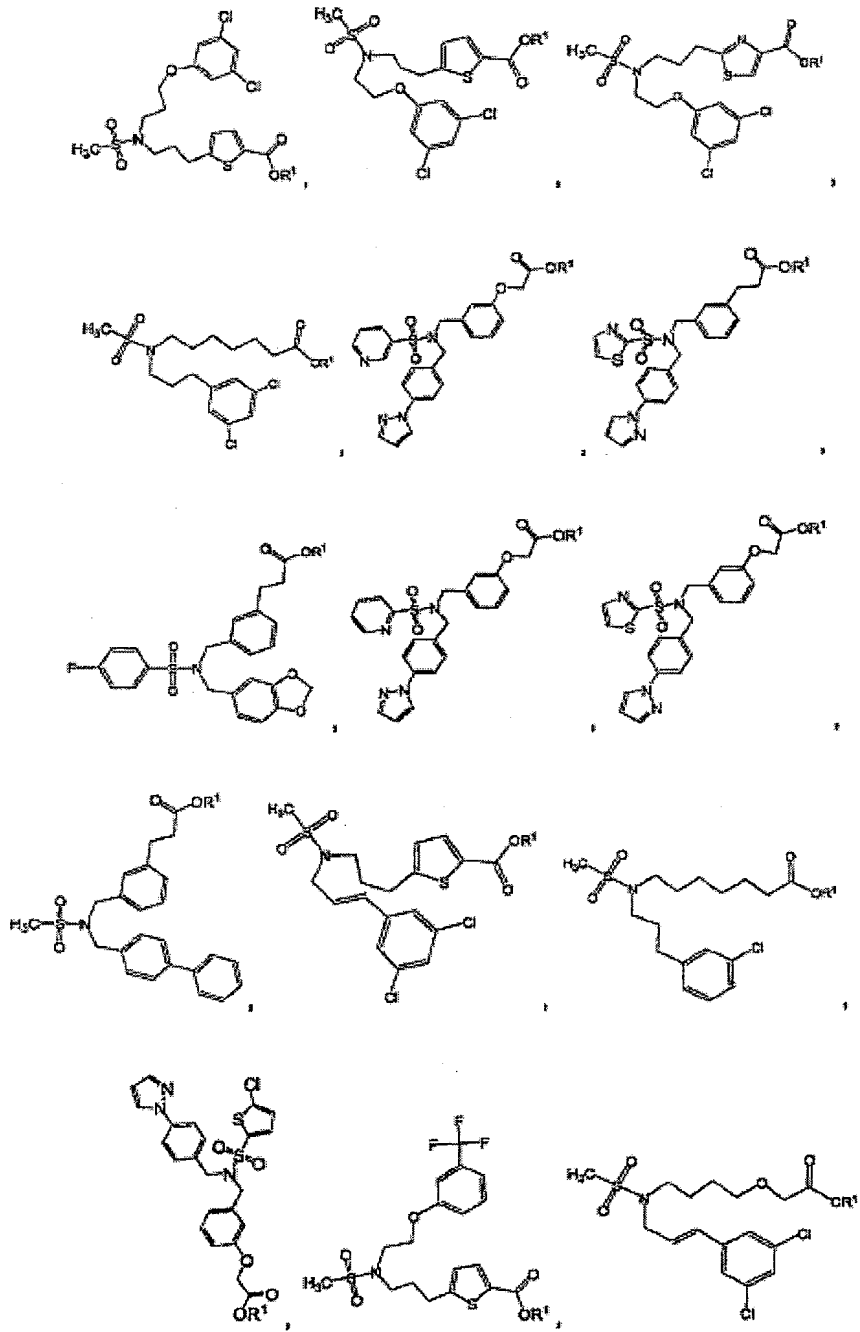
A relação entre os efeitos de redução de pressão intra-ocular e ativação de receptor  
25 de EP é bem conhecida. Há quatro subtipos atualmente reconhecidos do receptor de EP: EP1, EP2, EP3, e EP4 (J. Lipid Mediators Cell Signaling, volume 14, páginas 83-87 (1996)). A pressão intra-ocular pode ser reduzida por ligandos capazes de ativação de receptor de EP2, tal como PGE2 e certos de seus análogos sintéticos (Journal of Ocular Pharmacology, volume 4, número 1, páginas 13-18 (1988); Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, volume 11, número 3, páginas 447-454 (1995)).  
30

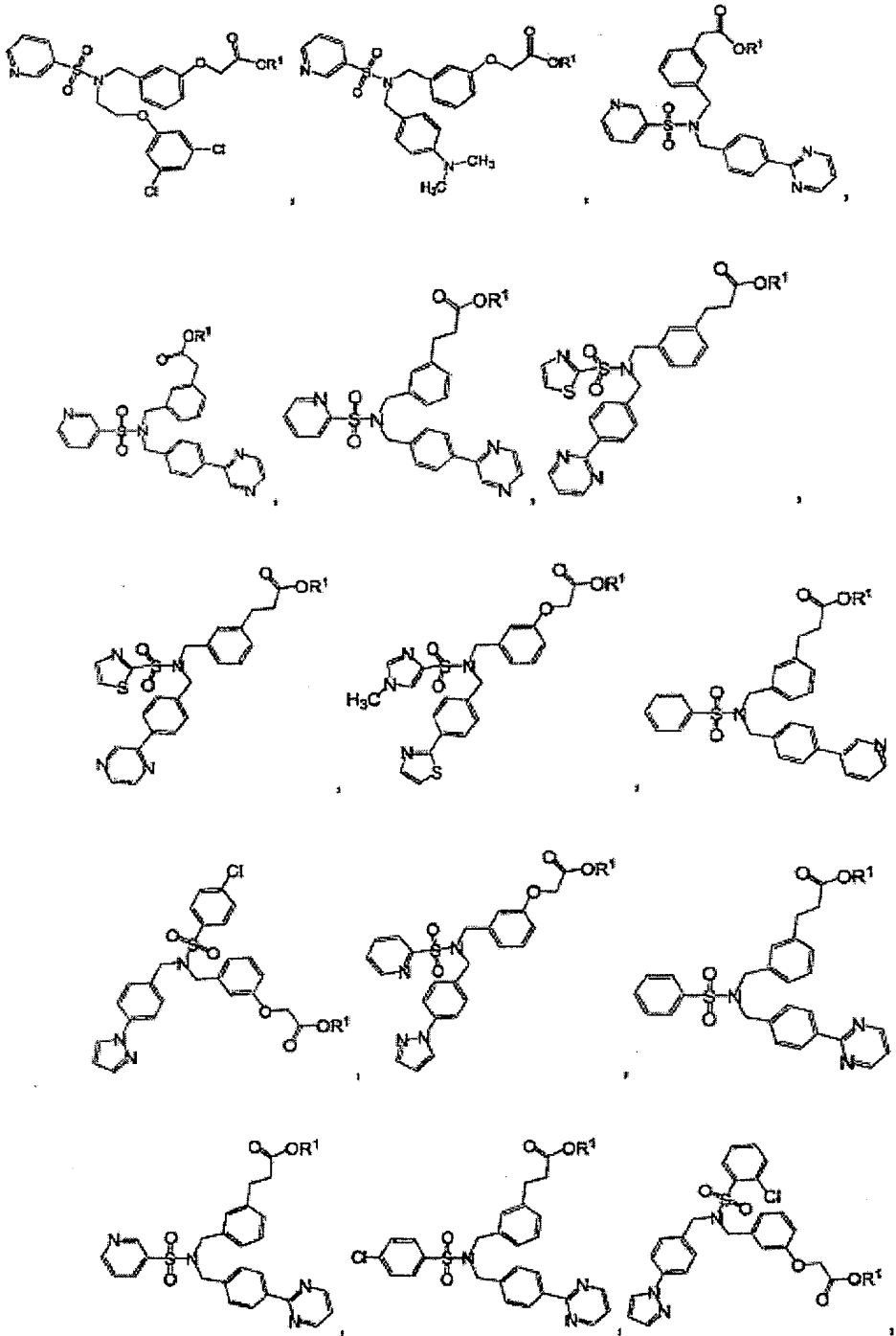
Numerosas publicações sugeriram o uso de agonistas de prostaglandina para tratar distúrbios ósseos e/ou glaucoma, incluindo: US 4.599.353, US 5.296.504, WO 1998/028264, US 6.288.120, US 6.492.412, US 6.649.657, JP 2000053566, EP 1 000 619, US 6.344.485, EP 1 205 189, US 2002/0115695, US 2002/0161026, US 2004/0176423, WO 2003/045371,  
35 US 2003/0166631, WO 1999/019300, US 6.498.172, JP 20011163779, EP 1 108 426, US 2005/203086 e WO 2004/078169, as descrições de cada estão desse modo incorporadas por referência em sua totalidade para todos os propósitos. Porém, permanece uma neces-

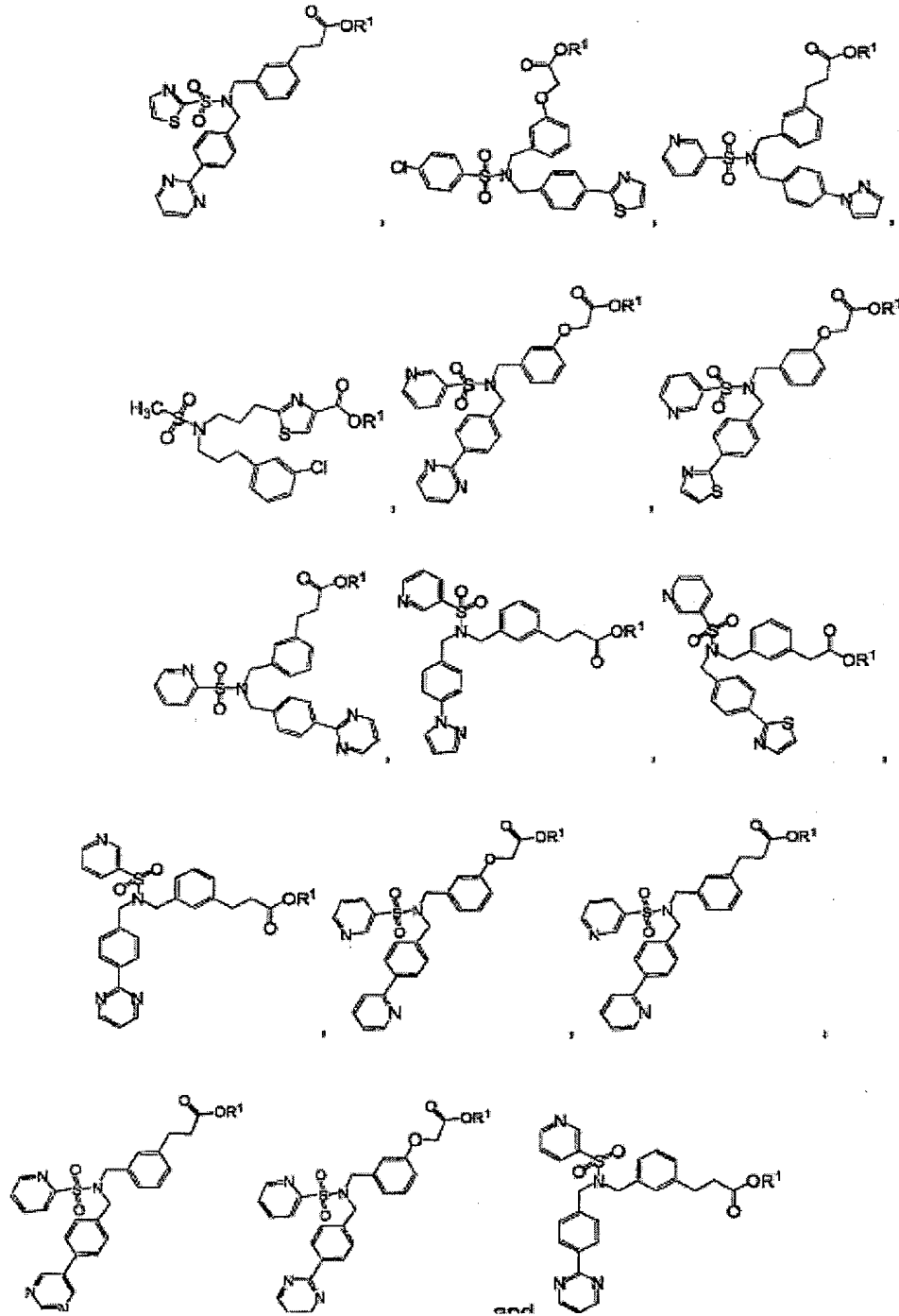
side contínua neste campo da técnica para terapias alternativas para o tratamento de glaucoma.

### Sumário da Inven o

5 A inven o está relacionada aos ésteres de agonistas de EP2, composi es farmacêuticas destes, e métodos para reduzir a pressão intra-ocular em um mamífero (incluindo humanos, machos e/ou fêmeas), compreendendo administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto selecionado do grupo:







ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvate deste, em que:

$R^1$  é  $(C_1-C_{12})$ alquila,  $(C_2-C_{12})$ alquenila,  $(C_2-C_{12})$ alquinila,  $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ -alquila,  $(CR^2R^3)_b-X$ -ciclo $(C_3-C_{12})$ alquila,  $(CR^2R^3)_b-X$ -ciclo $(C_2-C_{12})$ alquenila,  $(CR^2R^3)_b-X-(C_6-C_{12})$ arila ou heterociclila de  $(CR^2R^3)_b-X-(3-10)$  membros, com a condição que  $R^1$  não seja terc-butila, e em que  $R^1$  é opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos  $R^5$ ;

$X$  é uma ligação, O, -S- ou -NR<sup>4</sup>;

$R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são cada independentemente H ou  $(C_1-C_6)$ alquila;

cada  $R^5$  é independentemente -CN, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila, -(C=O)R<sup>6</sup>, -(C=O)OR<sup>6</sup>, -O(C=O)R<sup>7</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>(C=O)R<sup>9</sup>, -(C=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>OR<sup>9</sup>, -S(O)<sub>j</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>j</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -OS(O)<sub>j</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>j</sub>R<sup>9</sup>, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila, heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(3-10)-membros, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(C=O)(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila, heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(C=O)-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(3-10)-membros, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila, heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>O-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(3-10) membros, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila ou heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(3-10) membros;

qualquer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila e heterociclila de (3-10)membros dos grupos  $R^5$  precedentes são cada opcionalmente independentemente substituído com 1 a 3 substituintes, cada independentemente de selecionado de -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -(C=O)R<sup>12</sup>, -(C=O)OR<sup>13</sup>, -O(C=O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>(C=O)R<sup>14</sup>, -(C=O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -NR<sup>14</sup>OR<sup>15</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>u</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila e heterociclila de -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>u</sub>(3-10)membros;

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$  são cada independentemente H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -(C=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>v</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila ou heterociclila de -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>v</sub>(3-10)membros;

qualquer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila e heterociclila de (3-10)membros dos grupos  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$  precedentes são independentemente cada opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes, cada independentemente selecionado de -CN, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila e (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi;

$R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  e  $R^{22}$  são independentemente cada H ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila;

qualquer 1 ou 2 átomos de carbono da heterociclila de (3-10)membros de cada dos grupos  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  e  $R^{18}$  são opcionalmente substituídos com oxo (=O);

e em que qualquer dos substituintes supracitados que compreende um grupo -CH<sub>3</sub> (metila), -CH<sub>2</sub> (metileno) ou -CH (metina) que não está preso a um grupo -F, -Cl, -Br, -I, -SO ou -SO<sub>2</sub> ou a um átomo N, O ou S, são independentemente opcionalmente substituídos com -OH, -F, -Cl, -Br, -I, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila ou -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila)<sub>2</sub>;

$j$  é 0, 1 ou 2; e

$b$ ,  $k$ ,  $q$ ,  $u$  e  $v$  são independentemente cada 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos compostos, em que  $R^1$  é (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquila.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos compostos, em que  $R^1$  é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila.

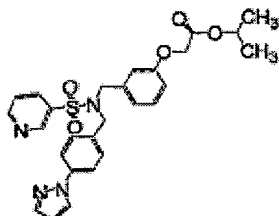
Em outro aspecto, a invenção se refere aos compostos, em que  $R^1$  é -CH<sub>3</sub>, -

$\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ .

Em outro aspecto, a invenção se refere aos compostos, em que  $\text{R}^1$  é  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$  ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

5 Em outro aspecto, a invenção se refere aos compostos, em que  $\text{R}^1$  é  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

Em outro aspecto, a invenção se refere ao composto:



ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato deste.

10 Em outro aspecto, a invenção se refere às composições farmacêuticas que contêm um composto da invenção, ou sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis destes, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero compreendendo administrar ao referido mamífero uma terapêutica-mente efetiva de um composto da invenção, ou um sal ou solvato farmaceuticamente acei-tável deste.

15 Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir a pressão intra-ocular em um mamífero, em que a pressão intra-ocular está reduzida em um humano.

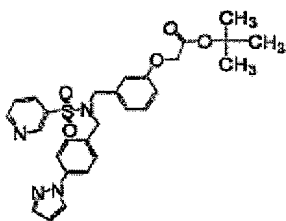
Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, em que a pressão intra-ocular é reduzida no tratamento de glau-coma.

20 Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, em que cerca de 0,00001 mg/dia a cerca de 10 mg/dia de um com-posto da invenção é administrado.

25 Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, em que cerca de 0,005 mg/dia de um composto da invenção é ad-ministrado.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, em que um composto da invenção é administrado topicamente.

30 Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero compreendendo administrar ao referido mamífero uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da fórmula:



ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável destes.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero compreendendo administrar ao referido mamífero uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da invenção, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável deste.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, em que glaucoma é tratado em um humano. Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, em que cerca de 0,00001 mg/dia a cerca de 10 mg/dia de um composto da invenção é administrado.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, em que um composto da invenção é administrado topicamente.

Em outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para promover neuroproteção. Em ainda outro aspecto, a invenção se refere aos métodos para prevenir formação de cicatriz depois de cirurgia de filtração de glaucoma.

Como usado aqui, o termo "pró-droga" se refere aos compostos que são precursores de droga que seguinte a administração, liberam a droga *in vivo* por alguns processos químicos ou fisiológicos (por exemplo, uma pró-droga sendo levada ao pH fisiológico ou através de ação de enzima é convertida para a forma da droga desejada). As estratégias da pró-droga realçam as propriedades de uma droga permitindo superar as deficiências inerentes nas propriedades farmacocinéticas de uma droga. As pró-drogas também podem ser usadas em certas circunstâncias para realçar a utilidade de uma droga. As pró-drogas diferem de formulações nas quais as modificações químicas levam a uma entidade química completamente nova que em administração a um paciente regenera a molécula origem no corpo. Uma miríade de estratégias de pró-droga existe a qual fornece escolhas na modulação das condições para regeneração da droga origem. Várias revisões ou discussões sobre estratégias de pró-droga foram publicadas e uma lista não exaustiva é fornecida abaixo, cada um do qual é desse modo incorporado por referência em sua totalidade:

Prodrug Research: Futile Or Fertile?, *Biochemical Pharmacology* 68(11) pp2097-2106; 2004 B. Testa; Prodrugs As Therapeutics, *Expert Opinion On Therapeutic Patents*, 14(3) pp277-280; 2004, V. J. Stella; Lessons Learned From Marketed And Investigational Prodrugs, *J. Med. Chem.* 47(10), pp2393-2404; 2004 P. Etmayer, G. L. Amidon, B. Clement and B. Testa; Prodrugs of Biologically Active Phosphate Esters, *Bioorganic And Medicinal*



Chemistry 11(6), pp885-98; 2003, C.Schultz; Design Of Ester Prodrugs To Enhance Oral Absorption of Poorly Permeable Compounds: Challenges To The Discovery Scientist, Current Drug Metabolism 4(6) pp461-85; 2003, K. Beaumont, R. Webster, I. Gardner and K. Dack; Design Of Selectively Activated Anticancer Prodrugs: Elimination And Cyclization Strategies, Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents, 2(2) pp155-85; 2002, S. Papat, I. Tranoy, F. Tillequin, J. C. Florent and J. P. Gesson, UMR 6514, Faculte des Sciences, 40 avenue du recteur Pineau, 86022 Poitiers, France; Current Prodrug Strategies Via Membrane Transporters/Receptors, Expert Opinion on Biological Therapy 2(6) pp607-20; 2002, B. S. Anand, S. Dey and A. K. Mitra, Division of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Missouri-Kansas City, 5005 Rockhill Road, Kansas City, Missouri 64110-2499, USA; Prodrugs And Hydrolysis Of Esters, Pharmacia 48(1- 4) pp45-57; 2001 , B. Tsvetkova, P. Peikov and J. Tencheva; Beta-Lactamase-Dependent Prodrugs - Recent Developments, Tetrahedron 56(31) pp5699-5707; 2000, T. P. Smyth, M. E. O'Donnell, M. J. O'Connor and J. O. St Ledger; Design Of Intramolecularly Activated Prodrugs, Drug Metabolism Reviews 30(4) pp787-807; 1998, B. Testa and J. M. Mayer, School of Pharmacy, University of Lausanne, Switzerland; and Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Chemistry, Biochemistry, and Enzymology. Richard Testa, Joachim Mayer, 2003 Wiley- VCH publisher, ISBN 3-906390-25-X.

Um objetivo principal de desígnio da pró-droga é melhorar o comportamento farmacocinético de ácidos carboxílicos ativos. Um grupo de ácido carboxílico, sendo ionizado na faixa de pH fisiológico, contribui significativamente para reduzir a lipofilicidade de compostos que contêm esta fração. Como resultado, um número grande de ácidos carboxílicos farmacologicamente ativos exibe propriedades farmacocinéticas desfavoráveis como baixa biodisponibilidade, um problema de preocupação particular para compostos que contêm outras frações de alta polaridade.

Os compostos da invenção podem ser administrados como pró-drogas. Certos derivados dos compostos da invenção podem ter pequena ou nenhuma atividade farmacológica uma vez que eles podem, quando administrados em ou sobre o corpo, ser convertido em compostos que têm a atividade desejada, por exemplo, através de clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como 'pró-drogas'. Informações adicionais sobre o uso de pró-drogas podem ser encontradas em 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi e W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

As pró-drogas podem, por exemplo, ser produzidas substituindo funcionalidades apropriadas presentes nos compostos da invenção com certas frações conhecidas por aqueles versados na técnica tal como 'pró-frações' como descrito, por exemplo, em "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985). Alguns exemplos de tais pró-drogas incluem

onde os compostos da invenção contêm uma funcionalidade de ácido carboxílico (-COOH), um éster deste, por exemplo, substituição do hidrogênio com (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila ou (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquila. Outros exemplos de grupos de substituição de acordo com os exemplos precedentes e exemplos de outros tipos de pró-droga podem ser encontrados nas referências acima mencionadas.

As pró-drogas exemplares sob clivagem liberam o ácido livre correspondente e tais compostos de éster hidrolizáveis incluem porém não estão limitados a substituintes em que o hidrogênio livre de carboxila é substituído por (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alcanoiloximetila, 1-(alcanoilóxi)etila tendo de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoilóxi)etila tendo de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarbonil-oxi)etila tendo de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi)etila tendo de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometila tendo de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etila tendo de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidil, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton4-ila, di-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilamino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquila (tal como b-dimetilaminoetila), carbamoil-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquila, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilcarbamoil-(C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)alquila.

Os resíduos de formação de éster hidrolizáveis em clivagem liberam o ácido carboxílico correspondente. Tais pró-drogas incluem, porém não estão limitadas àqueles tendo substituintes em que o hidrogênio de hidroxila de ácido carboxílico é substituído por um grupo alquila, alquenila ou alquinila. Estes grupos podem ser cadeias lineares ou ramificadas e podem formar estruturas cíclicas tais como frações de cicloalquila, cicloalquenila e cicloalquinila e também incluem estruturas em ponte tais como grupos norbornila e adamantila. Os grupos alquila exemplares incluem porém não estão limitados a metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, sec-butila, terc-butila, e similares. Os grupos alquila mais complexos incluem derivados de terpenóide mais lipofílicos tal como ésteres de limonenila, perilila, bornila e mentila.

Outros substituintes de éster de ácido carboxílico de pró-droga envolvem derivados de alcóxi que incluem, porém não estão limitados aos grupos alcóxialquila, alcóxialquenila, alcóxialquinila, alcóxicicloalquila, alcóxicicloalquenila, alcóxicicloalquinila, alcóxialquilcicloalquila, alcóxialquilcicloalquenila, alcóxialquilcicloalquinila, alcóxialquenilcicloalquila, alcóxialquenilcicloalquenila, alcóxialquenilcicloalquinila, alcóxialquinila-cicloalquila, alcóxialquinilcicloalquenila e alcóxialquinilcicloalquinila.

Outros substituintes de éster de ácido carboxílico de pró-droga envolvem derivados de arila que incluem, porém não estão limitados aos grupos fenila, naftila, indenila, azulenila, fluorenila e antracênila. Também incluídos estão os grupos alquilarila, alquenilarila, alquinilarila, alcóxiarila, alcóxialquilarila, alcóxialquenilarila e alcóxialquinilarila.

Outros substituintes de éster de ácido carboxílico de pró-droga envolvem derivados

heterocíclicos que incluem, porém não estão limitados aos grupos furila, tiofenila, pirrolila, pirrolinila, pirrolidinila, dioxolanila, oxazolila, tiazolila, indazolila, imidazolinila, indazolidinila, pirazolila, pirazolinila, pirazolidinila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, piranila, piridinila, piperidinila, dioxanila, morfolinila, ditianila, tiomorfolinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piperazinila, triazinila, tritianila, indolizinila, indolila, isoindolila, indolila, indolinila, benzo[b]furila, benzo[b]tiofenila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, quinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftridinila, pteridinila, quinuclidinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, indenila, naftalenila, azulenila, fluorenila, antracenila, norbornanila e adamantanila. Também

5  
10

incluídos são os grupos alquileterocíclico, alquenileterocíclico, alquinileterocíclico, alcoxieterocíclico, alcoxialquil-heterocíclico, alcoxialquenileterocíclico e alcoxialquinileterocíclico. As frações parcialmente e completamente saturadas correspondentes para estes grupos também são incluídas, por exemplo, os grupos alquiltetraidrofurano e alquiltetraidropirano.

Outros substituintes de éster de ácido carboxílico de pró-droga envolvem ésteres de

15

carbamolilmetila, isto é, grupo  $-CH_2CO-NRR$  incluindo, porém não limitado aos grupos onde R e R são cada independentemente substituídos com H, alquila, alquilamino, alcoxialquila, acetamidila, éster de alquila de ácido alquilcarbônico ou R e R formam estruturas cíclicas ou heterocíclicas de 4, 5 ou 6 membros tais como grupos morfolinila ou piperidinila.

Outros substituintes de éster de ácido carboxílico de pró-droga envolvem o grupo

20

aminoalquila e grupo alquileterocíclico contendo um ou mais átomos N que inclui porém não está limitado a alquilpirrolila, alquilpirrolinila, alquilpirrolidinila, alquioxazolila, alquiltiazolila, alquilimidazolila, alquilimidazolinila, alquilimidazolininila, alquilpirazolila, alquilpirazolinila, alquilpirazolininila, alquilisoxazolila, alquilisotiazolila, alquioxadiazolila, alquiltriazolila, alquiltiadiazolila, alquilpiridinila, alquilpiperidinila, alquilamorfolinila, alquiltiomorfolinila, alquilapiridazinila, alquilpirimidinila, alquilpirazinila, alquilpiperazinila, alquiltriazinila, alquilindolizinila, alquilindolila, alquilisoindolil, alquilindolil, alquilindolinila, alquilindazolila, alquilbenzimidazolila, alquilbenzotiazolila, alquilpurinila, alquilquinolizinila, alquilquinolinila, alquilisoquinolinila, alquilcinolinila, alquilftalazinila, alquilquinazolinila, alquilquinoxalinila, alquilnaftridinila, alquilpteridinila, alquilquinuclidinila, alquilcarbazolila, alquilacridinila, alquilfenazinila, alquilfenotiazinila e grupos alquilfenoxazinila.

25  
30

Ainda outros substituintes de éster de ácido carboxílico de pró-droga envolvem triglicérides; ésteres de ácido glicólico; ésteres de (acilóxi)alquila; ésteres de [(alcoxicarbonil)oxi]metila; ésteres de amidometila; ésteres de alquilamino; ésteres de oxodioxolil)metila; e ésteres de N,N-dialquilhidroxilamino.

35

A ativação da isoforma induzível de ciclooxigenase, COX-2, é neurotóxica em modelos agudos e crônicos de doença neurológica (Dore S, Otsuka T, Mitro T, et al. Neuronal overexpression of cyclooxygenase-2 increases cerebral infarction. *Ann Neurol.* 2003;54:

155-162). Ao mesmo tempo em que o mecanismo exato pelo qual COX-2 promove degeneração neural é desconhecido ele é presumido envolver a regulação a jusante de prostaglandinas e/ou de tensão oxidativa porque as ciclooxigenases catalisam a conversão de ácido araquidônico para PGH<sub>2</sub>. PGH<sub>2</sub> é convertido através de prostaglandina sintases em PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, e TxA<sub>2</sub> (Liu D1 Wu L, Breyer R, Mattison MP, Anddreasson K., Neuroprotection by the PGE<sub>2</sub> EP<sub>2</sub> receptor in permanent focal cerebral ischemia. *Ann Neurol.* 2005;57:758-761). Destes, PGE<sub>2</sub> é uma prostaglandina pró-inflamatória que é firmemente acoplada a ativação de COX-2. PGE<sub>2</sub> se liga a quatro receptores acoplados a G-proteína (EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, e EP<sub>4</sub>). Destes, ativação do receptor de EP<sub>2</sub> foi constatada promover neuroproteção em degeneração de neurônio motor excitotóxico (Bilak M, Wu I, Wang Q, e outros PGE<sub>2</sub> receptors rescue motor neurons in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2004;56:240-248), toxicidade de NMDA e privação de oxigênio e glicose (McCullough L, Wu L, Haughey N, e outros. Neuroprotective function of the PGE<sub>2</sub> EP<sub>2</sub> receptor in cerebral ischemia. *J Neuroscience.* 2004;24:257-268), e em amilóide- $\beta$  (Yagami T, Nakazato H, Ueda K, e outros. Prostaglandin E<sub>2</sub> rescues cortical neurons from amyloid beta protein-induced apoptosis. *Brain Res.* 2003;959:328-335) e neurotoxicidade inflamatória (Lee EO, Shin YJ, Chong YH. Mechanisms involved in prostaglandin E<sub>2</sub>-mediated neuroprotection against TNF-alpha: possible involvement of multiple signal transduction and beta-catenin/T-Cell factor. *J Neuroimmunol.* 2004;155:21-31).

Os estudos que envolvem macacos cinomólogos jovens submetidos à dosagem QD ocular tópica com AH-13205 (agonista EP<sub>2</sub>) durante 1 ano revelaram que não houve dobra no número de feixes de nervo no músculo ciliar não somente nos olhos tratados, porém também nos olhos contralaterais. O aumento nos feixes de nervo e a germinação de nervo foram restritos às porções longitudinais e reticulares do músculo ciliar e pode possivelmente ser atribuído ao aumento de espaços intermusculares e/ou estimulação de fatores de crescimento neurotrófico (Richter M, Krauss AH1 Woodward DF, Lutjen-Drecoll E. Morphological changes in the anterior eye segment after long-term treatment with different receptor selective prostaglandin agonists and a prostamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003, 44(10):4419-26). Em porquinhos recém-nascidos, a exposição à hipoxia breve na presença de inibidores de PG sintase e/ou o agonista EP<sub>2</sub>, butaprost, resultou na restauração de mudanças eletrofisiológicas (VEPs e ERGs) que foram reduzidas com inibidores de PG sintase sozinhos que sugerem que o agonismo de receptor de EP<sub>2</sub> pode preservar a função neural (Najarian T, P Hardy, Hou X1 Lachapelle J, Doke A, Gobeil F Jr, Roy MS, Lachapelle P, Varma DR, Chemtob S. Preservation of neural function in the perinate by high PGE<sub>2</sub> levels acting via EP<sub>2</sub> receptors. *J Appl Physiol.* 2000 Aug;89(2):777-84). PGE<sub>2</sub> foi mostrado estimular a síntese e secreção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento de nervo (NGF) de culturas de astrócito de murino, também indicativo de neuroproteção induzida por

PG (Toyomoto M, Ohta M, Okumura K, Yano H, Matsumoto K, Inoue S, Hayashi K, Ikeda K. As prostaglandinas são indutores poderosos de produção de NGF e BDNF em culturas de astrócito de rato. *FEBS Lett.* 2004;562(1-3):211-5).

O receptor de EP2 foi identificado nas camadas de fibra nervosa e plexiforma e da retina humana e na córnea, conjuntiva, esclerótica, e lente (Schlotzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nusing RM. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. *Inves Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43: 1475-1487) sugerindo que agonistas receptores de EP2 podem ser neuroprotetores para ambas doenças neurodegenerativas retiniais (por exemplo, Glaucoma, DME, e AMD) e doenças que afetam o plexo neural sub-  
 10 basal da córnea.

De acordo com um papel potencial para um agonist de EP2 no tratamento de olho seco está a evidência que sugere que a doença pode ser de fato uma ceratopatia neurotrófica caracterizada pela perda de aferentes subbasais e/ou transmissão neural parassimpáticos (Benitez del Castillo JM, Wasfy MAS, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Inves Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3030-3035). Este conceito de olho seco enfatiza que a superfície ocular (córnea, conjuntiva, glândulas lacrimais acessórias, e glândulas meibomianas), a glândula lacrimal principal, e inervação reflexiva formam uma unidade única, funcional. De acordo com esta teoria, alteração de estimulação de nervo pela glândula lacrimal principal resultará em inflamação e infiltração linfocítica (Stern ME, Beuerman RW1 et al. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2* edited by Sullivan et al., Plenum Press, Nova Iorque, 1998). A inflamação e infiltração linfocítica resultarão subseqüentemente na secreção de citocinas que pode também prejudicar a transmissão neural parassimpática para a glândula lacrimal principal, as  
 15 glândulas acessórias, e as células calciforme conjuntivais (Stern ME, Beuerman RW, e outros. A unified theory of the role of the ocular surface in dry eye. *Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes 2* editado por Sullivan e outros, Plenum Press, Nova Iorque, 1998)<sup>12</sup>. Desse modo, o agonist de EP2 em virtude da sua capacidade de proteger aferentes subbasais e/ou sinalização neural parassimpática em pacientes que sofrem de olho  
 20 seco não relacionado com Sjogren (isto é, ceratoconjuntivite seca) ou o olho seco relacionado com Sjogren pode representar uma nova opção de tratamento para olho seco.

De acordo com um mecanismo de duelo de ação para um agonist receptor de EP2 em glaucoma, neuroprotection e redução de IOP, Choung e Colegas (1998) demonstraram que a prostaglandina E2 (PGE2) remove a interleucina-1beta (IL-1beta) e níveis de mRNA de lisila oxidase (LO) de fator beta transformador de crescimento (TGFbeta) (Choung J, Taylor L, Thomas K, Zhou X, Kagan H, Yang X, Polgar P.  
 35

Além disso, um agonista receptor de EP2 pode ter uma oportunidade para realçar

os resultados de tratamento a longo prazo seguinte a cirurgia de filtração de glaucoma. A formação de cicatriz é uma fonte principal de falha para cirurgia de filtração de glaucoma. Limitar a resposta fibrótica é importante para limitar a formação de cicatriz e fibrose de tecido. A deposição de colágeno na matriz de tecido conjuntivo extracelular requer a presença

5 de lisila oxidase (LO). Choung J, e outros. Role of EP2 receptors and cAMP in prostaglandin E2 regulated expression of type I collagen alpha 1, lysyl oxidase, and cyclooxygenase-1 genes in human embryo lung fibroblasts. J Cell Biochem. 1998;71:254-63. E2 (PGE2) inibe a expressão de níveis de mRNA de LO.

O papel de receptores de EP2 e cAMP em prostaglandina E2 regulou a expressão

10 de genes de colágeno alfa 1 tipo I, lisila oxidase, e ciclooxygenase-1 em fibroblastos pulmonares de embrião humano. J Cell Biochem. 1998;71:254-63). TGFbeta super regula vários genes de matriz extracelular (por exemplo, versican, elastina, colágenos, fibrilina, laminina, e fibulina) possivelmente levando a resistência de fluxo aumentada no tecido trabecular. Os níveis de TGFbeta são elevados em olhos glaucomatosos (Fleener DL, Shepard AR, Hell-

15 berg PE, Jacobson N, Pang I, Clark AF. TGFbeta2-induced changes in human trabecular meshwork: implications for intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:226-234). Desse modo, a ablação de níveis de mRNA de TGFbeta com um agonista receptor de EP2 pode aumentar o fluxo tradicional e subseqüentemente pode reduzir IOP em olhos glaucomatosos.

20 Como usado aqui, os termos "compreendendo" e "incluindo" são usados em seu sentido aberto, não limitante.

Como usado aqui, o termo "substituído", significa que a fração ou grupo especificado suporta um ou mais substituintes. O termo "não substituído", significa que o grupo especificado não suporta nenhum substituinte.

25 Como usado aqui, o termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo especificado é não substituído ou é substituído por um ou mais substituintes.

Como usado aqui, os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento" inclui tratamento preventivo (por exemplo, profilático) e paliativo.

30 Como usado aqui, o termo "farmaceuticamente aceitável" significa que o veículo, diluente, excipientes e/ou sal devem ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não danosos ao recipiente destes.

Como usado aqui, o termo "alquila" significa um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada. Os grupos alquila exemplares incluem porém não estão limitados a metil, etila, propila, isopropila, n-butila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila,

35 terc-pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, hexila, isoexila, heptila, octila e similares.

Como usado aqui, o termo "alquenila" significa um hidrocarboneto de cadeia linear

ou ramificada que tem pelo menos uma ligação dupla, isto é, uma  $C=C$ . Os grupos alquenila exemplares incluem porém não estão limitados a vinila, propenila, butenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila e similares.

5 Como usado aqui, o termo "alquinila" significa um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada que tem pelo menos uma ligação tripla, isto é, um  $C\equiv C$ . Os grupos alquinila exemplares incluem porém não estão limitados a acetilenila, propargila, butinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila e similares.

10 Como usado aqui, o termo "cicloalquila" significa um hidrocarboneto saturado cíclico. Os grupos cicloalquila exemplares incluem porém não estão limitados a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclooctila e similares.

Como usado aqui, o termo "cicloalquenila" significa um hidrocarboneto cíclico que tem pelo menos uma ligação dupla, isto é, uma  $C=C$ . Os grupos cicloalquenila exemplares incluem porém não estão limitados a ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclohexenila, cicloheptenila, ciclooctenila e similares.

15 Como usado aqui, o termo "cicloalquinila" significa um hidrocarboneto cíclico que tem pelo menos uma ligação tripla, isto é, uma  $C\equiv C$ . Os grupos cicloalquinila exemplares incluem porém não estão limitados a ciclohexinila, cicloheptinila, ciclooctinila e similares.

20 Como usado aqui, o termo "alcóxi" significa um grupo alquila saturado de cadeia reta ou ramificada ligado por oxigênio. Os grupos alcóxi exemplares incluem porém não estão limitados a metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi, isopentóxi, neopentóxi, terc-pentóxi, hexóxi, isoexóxi, heptóxi, octóxi e similares.

25 Como usado aqui, o termo "alquilleno" significa um hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada em que um átomo de hidrogênio é removido de cada dos carbonos terminais. Os grupos alquilleno exemplares incluem porém não estão limitados a metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno e similares.

Como usado aqui, o termo "halo" ou "halogênio" significa cloro, bromo, iodo ou flúor.

30 Como usado aqui, o termo "arila" significa um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático por remoção de hidrogênio. Os grupos arila exemplares incluem porém não estão limitados a fenila, naftila e similares.

35 Como usado aqui, o termo "heterocíclico" significa um grupo cíclico aromático ou não aromático que contém um a quatro heteroátomos cada independentemente selecionado de O, S e N, em que cada grupo tem de 3 a 10 átomos em seu sistema de anel. Os grupos heterocíclicos não aromáticos incluem grupos que têm somente 3 átomos no seu sistema de anel, considerando que grupos heterocíclicos aromáticos têm pelo menos 5 átomos no seu sistema de anel. Os grupos heterocíclicos incluem sistemas de anel fundido tais como anéis fundidos por benzo e similares. Um grupo heterocíclico de 3 membros exemplar é aziridina;

grupo heterocíclico de 4 membros é azetidina (derivado de azetidina); grupo heterocíclico de 5 membros é tiazolila; grupo heterocíclico de 6 membros é azepina; e um grupo heterocíclico de 7 membros é azepina; e um grupo heterocíclico de 10 membros é quinolinila. Os exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos incluem porém não estão limitados a pirrolidina, tetrahydrofuranila, dihydrofuranila, 5 tetrahydrotienila, tetrahydropyranila, dihydropyranila, tetrahydrothiopyranila, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioaxanila, piperazina, azetidina, oxetanila, tietanila, homopiperidina, oxepanila, tiepanila, oxazepina, diazepina, tiazepina, 1,2,3,6-tetrahydropyridina, 2-pyrrolina, 3-pyrrolina, indolina, 2H-pyranila, 4H-pyranila, dioxanila, 1,3-dioxolana, pirazolina, ditiana, ditiolana, dihydropyranila, dihydrotienila, dihydrofuranila, pirazolidina, imidazolina, imidazolidinila, 10 3-azabicyclo[3.1.0]hexana, 3-azabicyclo[4.1.0]heptana, 3H-indolila e quinolinizina. Os exemplos de grupos heterocíclicos aromáticos (heteroarila) incluem mas não estão limitados a piridina, imidazolila, pirimidina, pirazolila, triazolila, pirazina, tetrazolila, furila, tienila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, pirrolila, quinolinila, isoquinolinila, indolila, benzimidazolila, benzofuranila, cinolinila, indazolila, indolizina, ftalazina, piridazina, triazina, 15 isoindolila, pteridina, purina, oxadiazolila, tiadiazolila, furazana, benzofurazana, benzotiofenila, benzotiazolila, benzoxazolila, quinazolina, quinoxalina, naftiridina, e furopiridina. Os grupos precedentes podem ser ligados por C ou ligados por N onde tal seja possível. Por exemplo, um grupo derivado de pirrol pode ser pirrol-1-il (ligado por N) ou pirrol-3-il (ligado por C). Além disso, um grupo derivado de imidazol pode ser imidazol-1-il (ligado por N) ou imidazol-3-il (ligado por C). Os grupos heterocíclicos podem ser opcionalmente substitu- 20 tuidos em qualquer átomo de carbono de anel, enxofre ou nitrogênio, através de um a dois oxigênio (oxo), por anel. Um exemplo de um grupo heterocíclico em que 2 átomos de carbono de anel são substituídos com frações de oxo é 1,1-dioxo-tiomorfolinila.

Os anéis aromáticos heterocíclicos de cinco a seis membros exemplares que têm 25 um ou dois heteroátomos selecionados independentemente de oxigênio, nitrogênio e enxofre incluem porém não estão limitados a isotiazolila, piridina, piridiazina, pirimidina, pirazina e similares.

Os anéis heterocíclicos de cinco a oito membros parcialmente saturados, completamente saturados ou completamente não saturados exemplares tendo um a quatro heteroátomos selecionados independentemente de oxigênio, enxofre e nitrogênio incluem porém 30 não estão limitados a 3H-1,2-oxazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila e similares. Outros anéis de cinco membros exemplares são furila, tienila, 2H-pirrolila, 3H-pirrolila, pirrolila, 2-pyrrolina, 3-pyrrolina, pirrolidina, 1,3-dioxolana, oxazolila, tiazolila, tiazolila, imidazolila, 2H-imidazolila, 2-imidazolina, imidazolidina, pirazolila, 2-pirazolina, pirazolina, isoxazolila, isotiazolila, 1,2-ditiolila, 1,3-ditiolila, 3H-1,2-oxazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,3,4-oxatriazolila, 1,2,3,5-oxatriazolila, 3H-1,2,3-



dioxazolila, 1,2,4-dioxazolila, 1,3,2-dioxazolila, 1,3,4-dioxazolila, 5H-1,2,5-oxatiazolila e 1,3-oxatiolila. Outros anéis de seis membros exemplares são 2H-piranila, 4H-piranila, piridinila, piperidinila, 1,2-dioxinila, 1,3-dioxinila, 1,4-dioxanila, morfolinila, 1,4-ditianila, tiomorfolinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piperazinila, 1,3,5-triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,2,3-triazinila, 1,3,5-tritianila, 4H-1,2-oxazinila, 2H-1,3-oxazinila, 6H-1,3-oxazinila, 6H-1,2-oxazinila, 1,4-oxazinila, 2H-1,2-oxazinila, 4H-1,4-oxazinila, 1,2,5-oxatiazinila, 1,4-oxazinila, o-isoxazinila, p-isoxazinila, 1,2,5-oxatiazinila, 1,2,6-oxatiazinila, 1,4,2-oxadiazinila e 1,3,5,2-oxadiazinila. Outros anéis de sete membros exemplares são azepinila, oxepinila, tiepinila e 1,2,4-diazepinila. Outros anéis de oito membros exemplares são ciclooctila, ciclooctenila e ciclo-

10 octadienila.

Os anéis bicíclicos exemplares são compostos de dois anéis fundidos parcialmente saturados, completamente saturados ou completamente não saturados de cinco ou seis membros, tomados independentemente, opcionalmente tendo um a quatro heteroátomos selecionados independentemente de nitrogênio, enxofre e oxigênio são indolizinila, indolila, isoindolila, 3H-indolila, 1H-isoindolila, indolinila, ciclopenta(b)piridinila, pirano(3,4-b)pirrolila, benzofurila, isobenzofurila, benzo(b)tienila, benzo(c)tienila, 1H-indazolila, indoxazinila, benzoxazolila, antranilila, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, 4Hquinolizinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 1,8-naftiridinila, pteridinila, indenila, isoindenila, naftila, tetralinila, decalinila, 2H-1-benzopiranila, pirido(3,4-b)-piridinila, pirido(3,2-b)-piridinila, pirido(4,3-b)-piridinila, 2H-1,3-benzoxazinila, 2H-1,4-benzoxazinila, 1H-2,3-benzoxazinila, 4H-3,1-benzoxazinila, 2H-1,2-benzoxazinila e 4H-1,4-benzoxazinila.

15 20

Deve ser entendido que se uma fração carbocíclica ou heterocíclica pode ser ligada ou de outro modo presa a um substrato designado, por átomos de anel diferentes sem denotar um ponto específico de ligação, então todos possíveis pontos são pretendidos, quer por um átomo de carbono ou, por exemplo, um átomo de nitrogênio trivalente. Por exemplo, o termo "piridila" significa 2-, 3-, ou 4-piridila, o termo "tienila" significa 2-, ou 3-tienila, e assim sucessivamente.

25

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da invenção incluem os sais de adição e base de ácido (incluindo disais) destes.

Os sais de adição ácido adequados são formados de ácidos que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem o acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, cansilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gliconato, glicuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, hidrobrometo/brometo, hidriodeto/iodeto, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrogênio/fosfato de diidrogênio, sacarato, estearato, succinato, tartarato, tosilato e sais de trifluoroacetato.

30 35

Os sais básicos adequados são formados de bases que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem os sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e zinco. Para uma revisão em sais adequados, veja " Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Um sal farmacologicamente aceitável de um composto da invenção pode ser preparado facilmente misturando soluções de um composto da invenção e o ácido ou base desejada, como apropriado. O sal pode precipitar de solução e pode ser coletado através de filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal pode variar de completamente ionizado a quase não ionizado.

Os compostos da invenção podem existir em ambas formas não solvatadas e solvatadas. O termo 'solvato' é aqui usado para descrever um complexo molecular que compreende um composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol, água e similares. O termo 'hidrato' é incluído no significado do termo "solvato" e é freqüentemente usado quando o solvente for água. Os solvatos farmacologicamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem solvatos (hidratos) em que o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

Os compostos da invenção que são complexos, tais como clatratos e complexos de inclusão de droga em hospedeiro estão dentro do escopo da invenção. Em contraste com os solvatos acima mencionados, a droga e hospedeiro estão presentes em quantidades estequiométrica ou não estequiométrica. Também incluídos são complexos que contêm dois ou mais componentes orgânicos e/ou inorgânicos que podem estar em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados, parcialmente ionizados, ou não ionizados. Para uma revisão de tais complexos, veja J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblian (agosto de 1975).

Os compostos da invenção incluem todos os compostos da invenção, polimorfos e isômeros destes, incluindo isômeros óptico, geométrico e tautomérico como em seguida definido e compostos isotopicamente rotulados.

Os compostos da invenção que contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Onde um composto contém que um grupo alquenila ou alquenileno, os isômeros cis/trans geométricos (ou Z/E) são possíveis. Por exemplo, onde o composto contém um grupo ceto ou oxima ou uma fração aromática, o isomerismo tautomérico ('tautomerismo') pode ocorrer. Segue que um único composto pode exibir mais do que um tipo de isomerismo.

Todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos com-

postos da invenção são incluídos no escopo da invenção, incluindo compostos que exibem mais de um tipo de isomerismo, e misturas de um ou mais destes. Também incluídos são sais de adição ou base de ácido em que o contraíon é opticamente ativo, por exemplo, D-lactato ou L-lisina, ou racêmico, por exemplo, DL - tartarato ou DL-arginina.

5 Os isômeros cis/trans podem ser separados por técnicas convencionais bem conhecidas por aqueles versados na técnica, por exemplo, cromatografia e cristalização fracionária.

As técnicas convencionais para a preparação/isolamento de enantiômeros individuais incluem síntese quiral de um precursor opticamente puro adequado ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado) usando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC).

Alternativamente, o racemato (ou um precursor racêmico) pode ser reagido com um composto opticamente ativo adequado, por exemplo, um álcool, ou, no caso onde o composto da invenção contém uma fração ácida ou básica, um ácido ou base tal como ácido tartárico ou 1-feniletilamina. A mistura diastereomérica resultante pode ser separada através de cromatografia e/ou cristalização fracionária e um ou ambos diastereoisômeros convertidos para o enantiômero(s) puro correspondente por meios bem conhecidos por uma pessoa versada.

Os compostos quirais da invenção (e precursores quirais destes) podem ser obtidos na forma enantiomericamente enriquecida usando cromatografia, tipicamente HPLC, em uma resina assimétrica com uma fase móvel que consiste em um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo de 0 a 50% de isopropanol, tipicamente de 2 a 20%, e de 0 a 5% de uma alquilamina, tipicamente 0,1% de dietilamina. A concentração do eluato proporciona a mistura enriquecida.

25 As misturas de estereoisômeros podem ser separadas por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica [veja, por exemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel (Wiley, Nova Iorque, 1994)].

A invenção inclui todos os compostos farmacologicamente aceitáveis, isotopicamente rotulados da invenção, em que um ou mais átomos são substituídos por átomos que têm o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa normalmente encontrado na natureza. Os exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos de hidrogênio, tais como  $^2\text{H}$  e  $^3\text{H}$ , carbono, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , iodo, tal como  $^{123}\text{I}$  e  $^{125}\text{I}$ , nitrogênio, tal como  $^{13}\text{N}$  e  $^{15}\text{N}$ , oxigênio, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  e  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$  e enxofre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

Certos compostos isotopicamente rotulados da invenção, por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis em estudos de distribuição de tecido por droga

e/ou substrato. O trítio de isótopo radioativo, isto é,  $^3\text{H}$ , e carbono-14, isto é,  $^{14}\text{C}$ , são particularmente úteis para este propósito devido à sua facilidade de incorporação e meios fáceis de detecção.

5 A substituição com isótopos mais pesados tais como deutério isto é,  $^2\text{H}$ , pode proporcionar certas vantagens terapêuticas que são o resultado de maior estabilidade metabólica, por exemplo, aumento em meia-vida vivo ou exigências de dosagem reduzidas, e conseqüentemente pode ser preferida em algumas circunstâncias.

10 A substituição com pósitron que emite isótopos, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{13}\text{N}$ , pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (PET) para examinar a ocupação de receptor de substrate.

15 O composto isotopicamente rotulado da invenção geralmente pode ser preparado por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou através de processos análogos àqueles descritos nos Exemplos e Preparações acompanhantes que usam um reagente isotopicamente rotulado apropriado em lugar do reagente não rotulado previamente empregado.

Como usadas aqui, as expressões "solvente de reação inerte" e "solvente inerte" se referem a um solvente que não interage com os materiais de partida, reagentes, intermediários, ou produtos que adversamente afetam o rendimento do produto desejado.

20 O sinal negativo ou positivo parentético usado aqui na nomenclatura significa que a luz polarizada plana da direção é girada pelo estereoisômero particular.

25 Alguém de experiência ordinária reconhecerá que certos compostos da invenção podem conter um ou mais átomos que podem estar em uma configuração estereoquímica ou geométrica particular, dando origem a estereoisômeros e isômeros configuracionais. São incluídos todos os tais isômeros e misturas destes na invenção. Os solvatos (hidrato) dos compostos da invenção também são incluídos.

Outras características e vantagens serão evidentes a partir da especificação e reivindicações que descrevem a invenção.

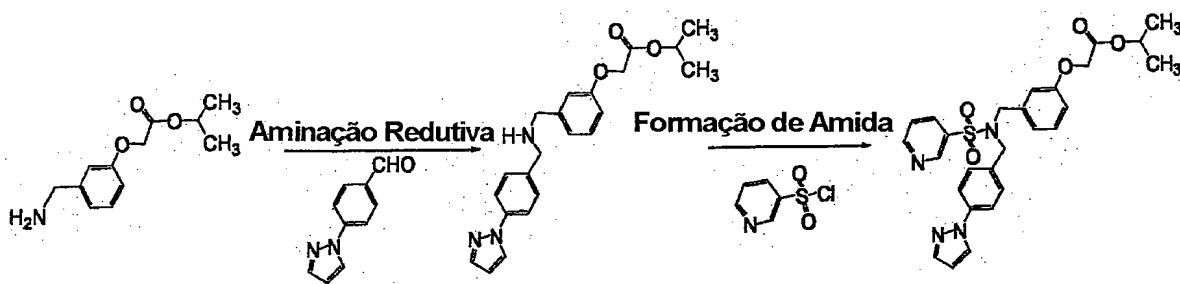
#### Breve Descrição dos Desenhos

30 FIG. 1 é um diagrama de difração de raios X em pó do Exemplo 1, [3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil](piridin-3-il-sulfonil)amino}metil)fenóxi]acetato de isopropila, e o composto comparativo 12 (C12), [3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil](piridin-3-il-sulfonil)amino}metil)fenóxi]acetato de t-butila.

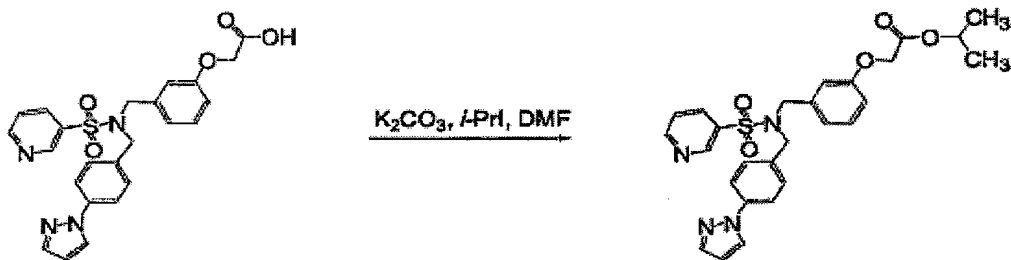
#### Descrição Detalhada da Invenção

35 Os compostos da invenção podem ser preparados por processos conhecidos nas técnicas químicas, particularmente levando em conta a descrição contida aqui. São fornecidos certos processos para a fabricação dos compostos da invenção como características adicionais da invenção e são ilustrados pelos seguintes esquemas de reação e exemplos.

Os compostos da invenção podem ser preparados por quaisquer das seguintes rotinas: a) alquilação sequencial de uma sulfonamida com dois agentes de alquilação apropriados, geralmente halides de alquila ou sulfonates de alquila; b) alquilação de uma sulfonamida com um haleto de alquila ou sulfonato de alquila; ou c) aminação redutiva de um aldeído seguido por reação com um agente de acilação como um cloreto de acila, um cloroformato, um isocianato ou uma amida de clorocarbonila ou um agente de sulfonilação tal como um cloreto de sulfonila, em que um dos agentes de alquilação contém uma porção de ácido carboxílico adequadamente protegido. A modificação da porção de ácido carboxílico para o éster apropriado, fornece o composto desejado da invenção. Por exemplo, a aminação redutiva de éster de isopropila de ácido acético de 3-aminometilfenóxi com 4-pirazol-1-il-benzaldeído fornece o intermediário de amina secundária, éster de isopropila de ácido acético 3-[4-pirazol-1-il-benzilamino)metil]fenóxi que sofre formação de amida com cloreto de piridina-3-sulfonila para fornecer o composto desejado éster de isopropila de ácido 3-[[4-pirazol-1-il-benzil)-(piridina-3-sulfonil)-amino]metil]fenóxi)-acético.

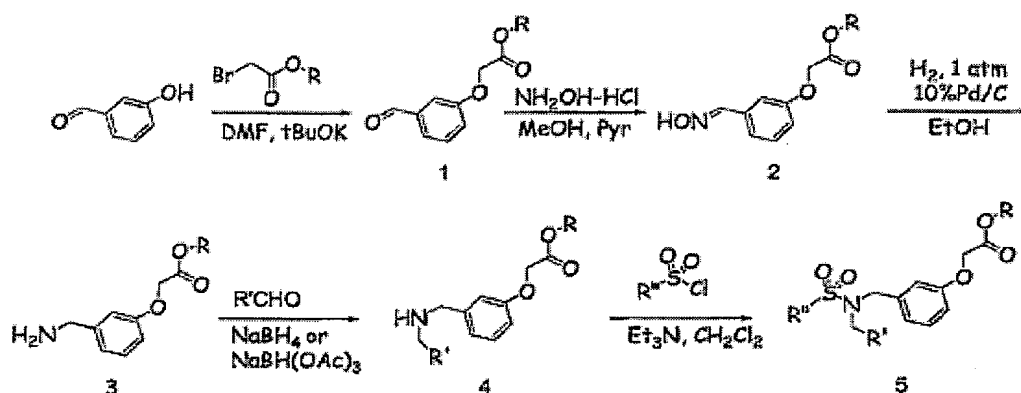


Alternativamente, os compostos da invenção podem ser preparados por seus derivados de ácidos carboxílicos correspondentes por uma rota de esterificação. Como tal, o ácido carboxílico pode ser primeiro desprotonado com uma base, e então reagido com um eletrófilo para fornecer o éster correspondente. Por exemplo, desprotonação de ácido 3-[[4-pirazol-1-il-benzil)-(piridina-3-sulfonil)amino]metil]-fenóxi)acético com carbonato de potássio na presença de um solvente adequado tal como DMF, seguido por tratamento com iodeto de isopropila, fornece o composto desejado, éster de isopropila de ácido 3-[[4-pirazol-1-il-benzil)-(piridina-3-sulfonil)-amino]metil]fenóxi)acético.



Ainda outros métodos incluem: a) O-alquilação de 3-hidroxibenzaldeído com éster de ácido  $\alpha$ -bromoacético (R = Me, Et, i-Pr, t-Bu, etc.) usando uma base tal como terc-

butóxido de potássio e solvente tal como N,N-dimetilformamida para fornecer o produto O-alquilado, 1; b) formação de oxima de 1 com cloridrato de hidroxilamina em um solvente alcoólico tal como metanol e base tal como piridina para fornecer 2; c) hidrogenação catalítica de 2 com um catalisador de metal tal como 10% de paládio em carbono na presença de H<sub>2</sub> e um solvente alcoólico tal como etanol para fornecer a amina 3; d) aminação reductiva de 3 com o aldeído apropriado (R'CHO) e agente de redução tal como boridreto de sódio ou sódio fornece a amina 4; e e) N-alquilação de 4 com o cloreto de sulfonila apropriado (R''SO<sub>2</sub>Cl) na presença de uma base tal como trietilamina e solvente tal como diclorometano fornecem o produto 5 desejado.



Outras condições de reação adequadas são conhecidas por aqueles de experiência ordinária na técnica e são exemplificadas em Protective Groups in Organic Synthesis, Segunda Edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley e Sons, Inc., 1991, páginas 227-229 que estão por este meio incorporado por referência em sua totalidade por todos os propósitos.

A utilidade dos compostos da invenção como agentes médicos para a redução de pressão intra-ocular e conseqüentemente para tratar glaucoma é demonstrada pela atividade dos compostos em ensaios convencionais, incluindo o ensaio *in vivo* e um ensaio de ligação de receptor. Tais ensaios também fornecem um meio por meio do qual as atividades dos compostos possam ser comparadas uma a outra e com as atividades de outros compostos conhecidos. Os resultados destas comparações são úteis para determinar níveis de dosagem em mamíferos, incluindo humanos, para o tratamento de tal doença.

Os compostos da invenção pretendidos para uso farmacêutico podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos. Por exemplo, eles podem ser obtidos como tomadas sólidas, pós, ou películas por métodos tal como precipitação, cristalização, secagem por congelamento, secagem por *spray*, ou secagem evaporativa. Pode ser usada secagem por frequência de microonda ou rádio para este propósito.

Os compostos da invenção também podem ser administrados diretamente ao olho ou orelha, tipicamente na forma de gotas de uma suspensão micronizada ou solução em salina de pH ajustada, estéril. Outras formulações adequadas para administração ocular e

auricular incluem unguentos, implante biodegradável (por exemplo, esponjas de gel absorvível, colágeno) e não biodegradável (por exemplo, silicone), bolachas, lentes e particulados ou sistemas vesiculares, tais como niossomas ou lipossomas. Um polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, polivinilálcool, ácido hialurônico; um polímero celulósico, por exemplo, 5 hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, ou celulose de metila; ou um polímero de heteropolissacarídeo, por exemplo, gola gelan, pode ser incorporado junto com um preservativo, tal como cloreto de benzalcônio. Tais formulações também podem ser liberadas através de iontoforese. Os compostos da invenção também podem ser liberados na frente, lado ou parte de trás do olho.

10 Os compostos da invenção pretendidos para uso farmacêutico podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais outros compostos da invenção ou em combinação com uma ou mais outras drogas (ou como qualquer combinação destes). Há várias classes diferentes de medicamentos para tratar glaucoma com vários medicamentos diferentes em cada classe. Os antagonistas de receptor beta adrenérgico tópico tal como 15 timolol, levobunolol (Betagan), e betaxolol diminuem a produção de humor aquoso pelo corpo ciliar. Os agonists de Alfa2-adrenérgicos tal como brimonidina (Alphagan) trabalham por um mecanismo dual, diminuindo a produção aquosa e aumentando o fluxo uveoscleral. Os simpatomiméticos menos seletivos como epinefrina e dipivefin (Propina) aumentam o fluxo de humor aquoso por tecido trabecular e possivelmente por série de reações de fluxo 20 uveoscleral, provavelmente por uma ação beta2-agonista. Os agentes mióticos (parassimpaticomiméticos) tais como pilocarpina trabalham por contração do músculo ciliar, ao mesmo tempo em que apertando o tecido trabecular e permitindo fluxo aumentado de aquoso por séries de reações tradicionais. Os inibidores de anidrase carbônicos como dorzolamida (Trusopt), brinzolamida (Azopt), acetazolamida (Diamox) reduzem a secreção de humor a- 25 quoso inibindo anidrase carbônica no corpo ciliar. Os análogos de prostaglandina como latanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) e travoprost (Travatan) aumentam o fluxo uveoscleral de aquoso. Geralmente, tais drogas e/ou combinações destas, serao administradas como uma formulação em associação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. O termo "excipiente" é aqui usado para descrever qualquer ingrediente diferente do 30 composto(s) da invenção. A escolha de excipient a uma extensão grande dependerá de fatores tais como o modo particular de administração, o efeito do excipiente em solubilidade e estabilidade, e a natureza da forma de dosagem.

35 As composições farmacêuticas adequadas para a liberação de compostos da invenção presente e métodos para sua preparação serão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica. Tais composições e métodos para sua preparação podem ser encontrados, por exemplo, em 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª Edição (Mack Publishing Company, 1995).]

Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente. A administração oral pode envolver engolir, de forma que o composto entre no trato gastrointestinal, ou administração bucal ou sublingual pode ser empregada pela qual o composto entra no fluxo sanguíneo diretamente da boca.

5 As formulações adequadas para administração oral incluem formulações sólidas, tais como comprimidos, cápsulas que contêm particulados, líquidos, ou pós; pastilhas (incluindo carregada de líquido), mastigáveis; multi- e nano-particulados; géis, solução sólida, lipossoma, películas (incluindo muco-adesivo), óvulos, *sprays* e formulações líquidas.

10 As formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser empregadas como cargas em cápsulas macias ou duras e tipicamente compreendem um veículo, por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose, ou um óleo adequado, e um ou mais agentes emulsificantes e/ou agentes de suspensão. As formulações líquidas também podem ser preparadas pela reconstituição de um sólido, por exemplo, de um sachê.

15 Os compostos da invenção também podem ser usados em formas de dosagem de de dissolução rápida, desintegração rápida tais como aquelas descritas em Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang e Chen (2001).

20 Para formas de dosagem de comprimido, dependendo da dose, a droga pode compor de 1% em peso a 80% em peso da forma de dosagem, mais tipicamente de 5% em peso a 60% em peso da forma de dosagem. Além da droga, os comprimidos contêm geralmente um desintegrante. Os exemplos de desintegrantes incluem glicolato de amido de sódio, carboximetilcelulose de sódio, carboximetil celulose de cálcio, sódio de croscarmellose, crospovidona, polivinilpirrolidona, celulose de metila, celulose microcristalina, celulose de hidroxipropila substituída por alquila inferior, amido, amido pré-gelatinizado e alginate de 25 sódio. Geralmente, o desintegrante compreenderá de 1% em peso a 25% em peso, preferivelmente de 5% em peso a 20% em peso da forma de dosagem.

30 Os aglutinantes são geralmente usados para transmitir qualidades aderentes a uma formulação de comprimido. Os aglutinantes adequados incluem celulose microcristalina, gelatina, açúcares, polietileno glicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinizado, celulose de hidroxipropila e metilcelulose de hidroxipropila. Os comprimidos também podem conter diluente, tal como lactose (monidrato, monidrato secado por 35 *spray*, anidro e similares), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, celulose microcristalina, amido e diidrato de fosfato de cálcio dibásico.

Os comprimidos também podem opcionalmente compreender agentes tensoativos, 35 tais como sulfato de laurila de sódio e polissorbato 80, e deslizantes tais como dióxido de silício e talco. Quando presente, os agentes tensoáticos podem compreender de 0,2% em peso a 5% em peso do comprimido, e os deslizantes podem compreender de 0,2% em peso



a 1% em peso do comprimido.

Os comprimidos também geralmente contêm lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, fumarato de estearila de sódio, e misturas de estearato de magnésio com sulfato de laurila de sódio. Os lubrificantes geralmente com-  
5 preendem de 0,25% em peso a 10% em peso, preferivelmente de 0,5% em peso a 3% em peso do comprimido.

Outros possíveis ingredientes incluem anti-oxidantes, corantes, agentes flavorizantes, preservativos e agentes de mascaramento de gosto.

Os comprimidos exemplares contêm até cerca de 80% de droga, de cerca de 10%  
10 em peso a cerca de 90% em peso de aglutinante, de cerca de 0% em peso a cerca de 85% em peso diluente, de cerca de 2% em peso a cerca de 10% em peso de desintegrante, e de cerca de 0,25% em peso a cerca de 10% em peso de lubrificante. As misturas de comprimido podem ser comprimidas diretamente ou através de rolo para formar comprimidos. As misturas de comprimido ou frações misturas podem alternativamente ser granuladas úmi-  
15 das, secas, ou por fusão, congeladas por fusão, ou extrusadas antes da tabletagem. A formulação final pode compreender uma ou mais camadas e pode ser revestida ou não revestida; pode ser até mesmo encapsulada. A formulação de comprimidos é descrita em "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H., Lieberman e L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (0-8247-6918-X de ISBN).

20 As formulações precedentes para os vários tipos de administração podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, contínua, pulsada, controlada, alvejada e programada.

As formulações de liberação modificadas adequadas para os propósitos da invenção são descritas na Patente US No. 6.106.864. Os detalhes de outras tecnologias de libe-  
25 ração adequadas tais como dispersões de energia alta e partículas osmóticas e revestidas serão encontrados em Verma e outros, Technology On-Line Pharmaceutical, 25(2), 1-14 (2001). O uso de chiclete para alcançar liberação controlada é descrito em WO 00/35298.

Os compostos da invenção no também podem ser administrados diretamente na corrente sangüínea, no músculo, ou em um órgão interno. Os meios adequados para admi-  
30 nistração parenteral incluem intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniano, intramuscular e subcutâneo. Os dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de agulha (incluindo microagulha), injetores livres de agulha e técnicas de infusão.

As formulações parenterais são soluções tipicamente aquosas que podem conter  
35 excipientes tais como sais, carboidrato e agentes de tamponamento (preferivelmente a um pH de de 3 a 9), porém, para algumas aplicações, elas podem ser formuladas mais adequadamente como uma solução não aquosa estéril ou como uma forma seca a ser usada junto

com um veículo adequado tal como água estéril, livre de pirogênio.

A preparação de formulações parenterais sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização, pode facilmente ser realizada usando técnicas farmacêuticas padrões bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

5 A solubilidade de compostos da invenção usados na preparação de soluções parenterais pode ser aumentada pelo uso de técnicas de formulação apropriadas, tal como a incorporação de agentes de realce de solubilidade.

As formulações para administração parenteral podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada. Desse modo, o composto da invenção pode ser formula-  
10 do como um sólido, semi-sólido, ou líquido tixotrópico para administração como um depósito implantado que fornece liberação modificada do composto ativo. Os exemplos de tais formulações incluem *stents* revestidos de droga e microesferas de PGLA [defina].

Os compostos da invenção também podem ser administrados topicamente à pele ou mucosa, isto é, dermicamente ou transdermicamente. As formulações típicas para este  
15 propósito incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, ungüentos, pó de polvilhamento, curativos, espumas, películas, emplastos de pele, pastilhas, implantes, esponjas, fibras, bandagens e microemulsões. Os lipossomas também podem ser usados. Os veículos típicos incluem álcool, água, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, glicerina, polietileno glicol e propileno glicol. Realçadores de penetração podem ser incorporados [veja, por  
20 exemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 por Finnin e Morgan (1999 de outubro)].

Outros meios de administração tópica incluem liberação por eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e injeção de microagulha ou livre de agulha (por exemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Os compostos da invenção também podem ser administrados intranasalmente ou  
25 através de inalação, tipicamente na forma de um pó seco (ou sozinho, como uma mistura, por exemplo, em uma mistura seca com lactose, ou como uma partícula de componente misturada, por exemplo, misturado com fosfolípidos, tais como fosfatidilcolina) de um inalador de pó seco ou como um spray de aerossol de um recipiente pressurizado, bomba, spray, atomizador (preferivelmente um atomizador que usa eletrodrodinâmicos para produzir uma  
30 névoa fina), ou nebulizador, com ou sem o uso de um propelente adequado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, o pó pode compreender agente bioadesivo, por exemplo, quitosana ou ciclodextrina.

O recipiente pressurizado, bomba, spray, atomizador, ou nebulizador contém uma  
35 solução ou suspensão do composto(s) da invenção compreendendo, por exemplo, etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo adequado para dispersar, solubilizar, ou prolongar a liberação do ativo, um propelente(s) tal como solvente e um tensoativo opcional, tal como trioleato de sorbitan, ácido oléico, ou um ácido oligolático.

Antes de uso em uma formulação de pó seco ou suspensão, o produto de droga é micronizado para um tamanho adequado para liberação através de inalação (tipicamente menos de 5 microns). Isto pode ser obtido por qualquer método de cominuição apropriado, tal como moagem por jato em espiral, moagem por jato em leito fluido, processamento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneização de pressão alta, ou secagem por *spray*.

As cápsulas (feitas, por exemplo, de gelatina ou HPMC), bolhas e cartuchos para uso em um inalador ou insuflador podem ser formuladas para conter uma mistura de pó do composto da invenção, uma base de pó adequada como lactose ou amido e um modificador de desempenho tal como l-leucina, manitol, ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidrosa ou na forma do monohidrato, preferivelmente o último. Outros excipientes adequados incluem dextrana, glicose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose e trealose.

Uma formulação de solução adequada para uso em um atomizador usando eletrodrodinâmicos para produzir uma névoa fina pode conter de 1µg a 20mg do composto da invenção por atuação e o volume de atuação pode variar de 1µl a 100µl. Uma formulação típica pode compreender um composto da invenção, propileno glicol, água estéril, etanol e cloreto de sódio. Os solventes alternativos que podem ser usados em vez de propileno glicol incluem glicerol e polietileno glicol.

Os flavorizantes adequados, tal como mentol e levomentol, ou adoçantes, tal como sacarina ou sódio de sacarina, podem ser adicionados a estas formulações da invenção pretendidas para administração de inalada/intranasal.

As formulações para administração inalada/intranasal podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada usando, por exemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico (PGLA). As formulações de liberação modificada incluem liberação atrasada, contínua, pulsada, controlada, alvejada e programada.

No caso de inaladores de pó seco e aerossóis, a unidade de dosagem é determinada por meio de uma válvula que libera uma quantidade medida. As unidades de acordo com a invenção são tipicamente dispostas para administrar uma dose medida ou "empoadeira de tocador". A dose diária global pode ser administrada em uma única dose ou, mais normalmente, como doses divididas ao longo do dia.

Os compostos da invenção podem ser administrados retalmente ou vaginalmente, por exemplo, na forma de um supositório, pessário, ou enema. Manteiga de cacau é uma base de supositório tradicional, mas várias alternativas podem ser usadas como apropriado.

Os compostos da invenção podem ser combinados com entidades macromoleculares solúveis, tal como ciclodextrina e derivados adequados destes ou polímeros contendo polietileno glicol para melhorar a sua solubilidade, taxa de dissolução, mascaramento de gosto, estabilidade e/ou biodisponibilidade para uso em quaisquer dos modos acima men-

cionado de administração.

Por exemplo, os complexos de droga-ciclodextrina são descobertos serem geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e rotinas de administração. Ambos complexos de inclusão e não inclusão podem ser usados. Como uma alternativa para complexação direta com a droga, a ciclodextrina pode ser usada como um aditivo auxiliar, isto é, como portador, diluente, ou solubilizador. Geralmente usado para estes propósitos é alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas, exemplos das quais podem ser encontrados nos Pedidos de Patente Internacionais Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

Para administração a pacientes humanos, a dose diária total dos compostos da invenção pode ser administrada em dose única ou doses divididas. Dependendo da doença e condição do paciente, o termo "tratamento" como usado aqui pode incluir um ou mais dentre tratamento curativo, paliativo e profilático.

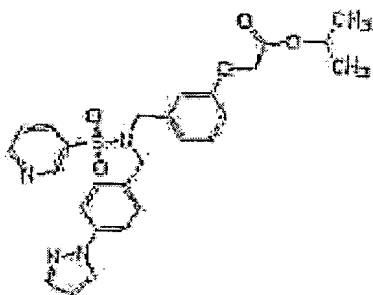
A capacidade dos compostos da invenção em reduzir a pressão intra-ocular pode ser medida usando o ensaio descrito abaixo.

#### 15 EXEMPLOS

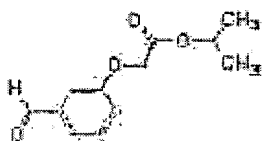
As seguintes preparações e Exemplos não limitantes ilustram a preparação dos compostos da invenção.

Os espectros de ressonância magnética nuclear  $^1\text{H}$  (RMN) foram em todos os casos de acordo com as estruturas propostas. Os desvios químicos característicos ( $\delta$ ) são determinados em partes por milhão a jusante de tetrametilsilano usando abreviações convencionais para designação de picos principais: por exemplo s, singleto; d, duplete; t, tripleto; q, quarteto; m, multiplete; br, amplo. Os espectros de massa (m/z) foram registrados usando ionização por eletrovaporização (ESI) ou ionização química de pressão atmosférica (APCI). As seguintes abreviações foram usadas para solventes comuns:  $\text{CDCl}_3$ , deuterocloroformio;  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ , deuterodimetilsulfóxido;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , deuterometanol; THF, tetraidrofurano. 'Amônia' se refere a uma solução concentrada de amônio em água que possui uma gravidade específica de 0,88. Onde a cromatografia de camada fina (TLC) foi usada referindo-se a TLC de sílica gel usando placas  $\text{F}_{254}$  de sílica gel 60,  $R_f$  é a distância percorrida por um composto dividido pela distância percorrida pelo solvente em frente a uma placa de TLC.

30 Exemplo 1: Preparação de [3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil](piridin-3-il-sulfonil)amino}metil)fenóxi]acetato de isopropila.

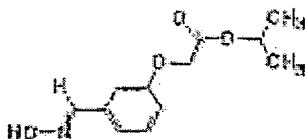


## A. Preparação de éster de isopropila de ácido (3-formil fenóxi)acético.



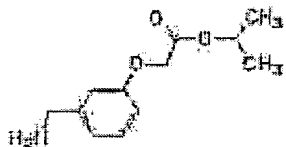
Uma solução de 3-hidroxi-benzaldeído (6,75 g, 55,2 mmol) em DMF (55 mL) foi agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio quando terc-butóxido de potássio (6,2 g, 55,3 mmol) foi adicionado em frações. A suspensão resultante foi agitada uns  
5 15 minutos adicionais a temperatura ambiente antes de bromoacetato de isopropila (7,10 mL, 55,2 mmol) ter sido adicionado. A reação foi agitada a temperatura ambiente durante 15 h e foi então extinguida com água (250 mL). A solução aquosa resultante foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas várias vezes com água, secadas em  $MgSO_4$ , filtradas, e concentradas em vácuo. A purificação por cromatografia líquida de pressão média (0-10% de acetato de hexano/etila) proporcionou o composto título (5,2 g, 65%) como um óleo claro.  $^1H$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  ppm 1,30 (d, 6 H) 5,04 - 5,32 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,44 - 7,60 (m, 2 H) 9,98 (s, 1 H).

## B. Preparação de éster de isopropila de ácido [(3-hidroxiiminometil fenóxi)] acético.



Uma solução de éster de isopropila de ácido (3-formil fenóxi)acético (3,7 g, 17  
15 mmol) em metanol (55 mL) foi agitada sob nitrogênio quando cloridrato de hidroxilamina (1,2 g, 17 mmol) e piridina (6 mL, 74 mmol) foram adicionados. A reação foi agitada durante 15 h a temperatura ambiente. Os voláteis foram removidos em vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila. A solução resultante foi lavada com 1 N de HCl, e a solução aquosa resultante foi lavada com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram seca-  
20 das em  $MgSO_4$ , filtradas, e concentradas em vácuo para proporcionar o composto título (4,13 g, 100%) como um sólido amarelo pálido.  $^1H$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  ppm 1,36 (d, 6 H) 4,67 - 4,72 (m, 2 H) 5,15 - 5,34 (m, 1 H) 7,01 - 7,07 (m, 1 H) 7,33 - 7,36 (m, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H). LRMS m/z calculado para  $C_{12}H_{15}NO_4$  ( $[M+H]^+$ ): 237,1. Encontrado: 238,1.

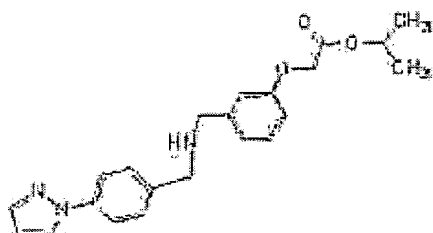
## 25 C. Preparação de éster de isopropila de ácido [(3-aminometil fenóxi)]acético.



Uma suspensão de éster de isopropila de ácido [(3-hidroxiiminometil fenóxi)] acético (2,5 g, 11 mmol), 10% de Pd/C (500 mg, 20% em peso), e HCl concentrado (1 mL) em eta-

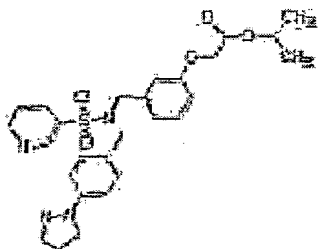
nol (150 mL) foi hidrogenada em pressão atmosférica e temperatura ambiente durante 7 horas. A suspensão foi filtrada por um papel de filtro de vidro e o filtrado amarelo resultante foi concentrado em vácuo para proporcionar o sal de HCl de éster de isopropila de ácido [(3-fenóxi aminometil)] acético (1,55 g, 60%) como um sólido amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Me-OD)  $\delta$  ppm 1,31 (d, 6 H) 4,11 (s, 2 H) 4,65 - 4,82 (m, 2 H) 5,04 - 5,22 (m, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,05 - 7,17 (m, 2 H) 7,39 (t,  $J=7,96$  Hz, 1 H). LRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 223,1. Encontrado: 224,2.

D. Preparação de [3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil]amino}metil)-fenóxi]acetato de isopropila.



Uma solução de éster de isopropila de ácido [(3-aminometilfenóxi)] acético (0,40 g, 1,69 mmol), ácido acético (0,6 mL), e 4-pirazoilbenzaldeído (0,29 g, 1,69 mmol) em metanol (6 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. Depois de aquecer a  $50^\circ\text{C}$  durante 1 hora, a mistura foi esfriada a  $0^\circ\text{C}$  e  $\text{NaCNBH}_3$  (0,21 g, 3,31 mmol) foi adicionado. A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, seguida por extinção com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso saturado. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 75 mL), os orgânicos foram combinados, secados em  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e concentrados em vácuo. O produto bruto foi purificado usando pressão cromatografia líquida de média (hexanos para 90% de acetato de etila/hexanos) para produzir produto puro (0,43 g, 65%) como um óleo incolor.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  ppm 1,27 (d,  $J=6,32$  Hz, 6 H) 3,79 (s, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 5,03 - 5,26 (m, 1 H) 6,39 - 6,54 (m, 1 H) 6,80 (dd,  $J=8,08, 2,53$  Hz, 1 H) 6,90 - 7,03 (m, 2 H) 7,19 - 7,31 (m, 1 H) 7,42 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H) 7,55 - 7,76 (m, 3 H) 7,92 (d,  $J=2,27$  Hz, 1 H). LRMS  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ): 379,2. Encontrado: 380,2.

E. Preparação de [3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil](piridin-3-il-sulfonil)-amino}metil)fenóxi]acetato de isopropila.



Uma solução de [3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil]amino}metil)-fenóxi]acetato de isopropila (0,28 g, 0,75 mmol), trietilamina (0,53 mL, 0,37 mmol) e cloreto de piridina-3-sulfonila

(268 mg, 1,50 mmol) em diclorometano (7 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura foi diluída com diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e secadas em  $MgSO_4$ , filtradas, e concentradas em vácuo. A purificação através de cromatografia de coluna (0-5% de metanol em diclorometano) proporcionou o produto desejado (180 mg, 69% com base no material de partida de amina recuperada) como um óleo amarelo pálido.  $^1H$  RMN (400 MHz, Clorofórmio-d)  $\delta$  ppm 1,29 (d,  $J=5,56$  Hz, 6 H) 4,37 (s, 2 H) 4,42 (s, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 5,06 - 5,25 (m, 1 H) 6,49 (s, 1 H) 6,65-6,75 (m, 2 H) 6,77-6,84 (m, 1H) 7,17-7,23 (m,  $J=8,59$  Hz, 3 H) 7,46 (dd,  $J=7,83$ , 4,80 Hz, 1H) 7,60 (d,  $J=8,34$  Hz, 2 H) 7,74 (s, 1H) 7,92 (s, 1H) 8,08 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H) 8,83 (d,  $J=4,29$  Hz, 1 H), 9,09 (s, 1H), LRMS  $m/z$  calculado para  $C_{27}H_{28}N_4O_5S$  ( $[M+H]^+$ ): 520,2. Encontrado: 521,2.

Os compostos listados na Tabela 1 foram sintetizados usando as modificações apropriadas dos reagentes e esquemas acima:

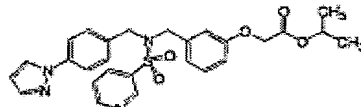
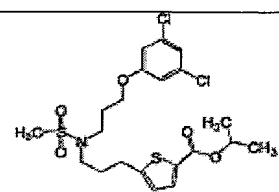
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	$^1H$ RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
1	 [3-((4-(1H-pirazol-1-yl)-benzil)(piridin-3-ilsulfonil)amino)metil]fenóxi]acetato	$^1H$ RMN (400 MHz, CLOROFÓRMIO-d) $\delta$ ppm 1,29 (D, $j= 5,56$ Hz, 6 H), 4,37 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,06-5,25 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 6,77-6,84 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, $J= 8,59$ Hz, 3H), 7,46 (dd, $J=7,83$ , 4,80 Hz, 1H), 7,60 (d, $J=8,34$ Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,08 (d, $J=7,83$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J= 4,29$ Hz, 1H), 9,09 (s, 1H)	521,2	1,48	10
2		$^1H$ RMN (400 MHz, DICCLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) $\delta$ ppm 1,27-1,36 (m, 6H), 1,91-2,14 (m, 4H), 2,81 (s,	509,3	8,15	3,22

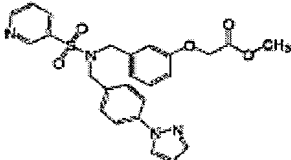
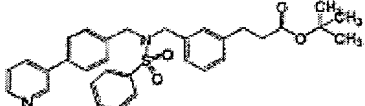
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	<sup>1</sup> H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
	5-(3-([3-(3,5-diclorofenóxi)-propil](metilsulfonyl)amino)-propil)tiofeno-2-carboxilato de isopropila	3H), 2,83-2,91 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 2H), 4,00 (t, 2H), 5,08-5,20 (m, 1H), 6,77-6,84 (m, 3H), 6,92-6,99 (m, 1H), 7,57 (d, 1H)			
3	 <p>[3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil](piridin-3-ilsulfonyl)-amino)metil]fenóxi]acetato de metila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 3,77 (s,3H), 4,30-4,43 (m, 4H), 4,52 (s, 2H), 6,41-6,50 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,69-6,80 (m, 2H), 7,10-7,23 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,53-7,63 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,01-8,13 (m, 1H), 8,80 (dd, 1H), 9,04 (d, 1H)	493,3	1,48	10
4	 <p>3-(3-({(fenil)sulfonyl}(4-piridin-3-ilbenzil)amino)-metil}-fenil)propanoato de terc-butila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,43 (s, 9 H), 2,35 - 2,49 (m, 2 H), 2,70 - 2,85(m, 2 H), 4,37 (d, J=8,34 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,17 (t, J=7,45 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,08 Hz, 2H), 7,36-7,43 (m, J=4,80 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,34 Hz, 2H), 7,57-7,64 (m, J=7,58, 7,58 Hz, 2H),	543,2	5,35	<12,4



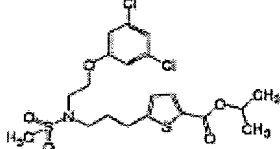
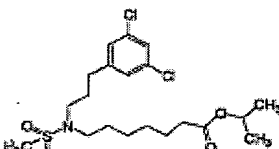
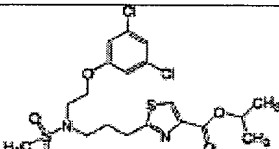
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	<sup>1</sup> H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
		7,65-7,72 (m, J=7,58 Hz, 1H), 7,88-7,96 (m, 3H), 8,60 (d, 1H), 8,83 (s, 1H)			
5	 <p>5-(3-([2-(3,5-dicloro-fenó-xi)etil](metilsulfonyl)amino)propil)tiofeno-2-carboxilato de isopropila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,29-1,35 (m, 6H) 1,97-2,09 (m, 2H) 2,84-2,95 (m, 5H) 3,25-3,35 (m, 2H) 3,54-3,63 (m, 2H) 4,05-4,14 (m, 2H) 5,07-5,19 (m, 1H) 6,76-6,86 (m, 3H) 7,00 (t, 1H) 7,59 (d, 1H).	495,4	4,8	4,42
6	 <p>7-([3-(3,5-dicloro-fenil)propil](metilsulfonyl)-amino)heptanoato de isopropila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,17-1,24 (m, 6H) 1,27-1,39 (m, 4H) 1,55-1,64 (m, 4H) 1,82-1,93 (m, 2H) 2,19-2,28 (m, 2H) 2,56-2,66 (m, 2H) 2,79 (s, 3H) 3,08-3,20 (m, 4H) 4,90-5,01 (m, 1H) 7,13 (s, 2H) 7,22 (s, 1H).	453,4	7	6,6
7	 <p>2-(3-([2-(3,5-diclorofenó-xi)etil](metilsulfonyl)amino)propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de isopropila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,34 (d, 6H) 2,12-2,25 (m, 2H) 2,90 (s, 3H) 3,09 (t, 2H) 3,32-3,42 (m, 2H) 3,57-3,66 (m, 2H) 4,14 (t, 2H) 5,14-5,26 (m, 1H) 6,77-6,85 (m, 2H) 6,98 (s, 1H) 8,03 (s, 1H).	496,2	18	5,3

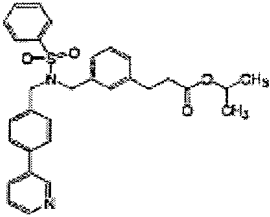
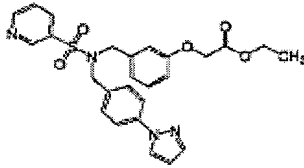
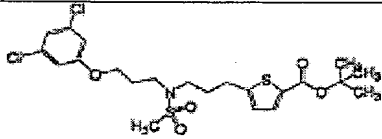
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	<sup>1</sup> H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
8	 <p>3-(3-((benzenesulfonyl)(4-piridina-3-ilbenzil)amino)-metil}fenil)propanoato de isopropil</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,13-1,20 (m, 6H) 2,35-2,48 (m, 2H) 2,69-2,82 (m, 2H) 4,34 (d, 4H) 4,87-5,00 (m, 1H) 6,81 (s, 1H) 6,90 (d, 1H) 7,00-7,24 (m, 4H) 7,36 (dd, 1H) 7,41-7,51 (m, 2H) 7,52-7,69 (m, 3H) 7,80-7,91 (m, 3H) 8,55 (dd, 1H) 8,79 (d, 1H).	529,4	5,35	<12,4
9	 <p>[3-((4-(1H-pirazol-1-il)-benzil)(piridina-3-ilsulfonil)-amino}metil}fenóxi]acetato de etila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,19-1,30 (m, 3H) 4,18-4,26 (m, 2H) 4,31-4,41 (m, 4H) 4,47-4,52 (m, 2H) 6,44-6,49 (m, 1H) 6,61-6,66 (m, 1H) 6,70-6,79 (m, 2H) 7,13-7,21 (m, 3H) 7,43-7,49 (m, 1H) 7,54-7,61 (m, 2H) 7,65-7,70 (m, 1H) 7,90-7,95 (m, 1H) 8,03-8,10 (m, 1H) 8,76-8,83 (M, 1H) 9,01-9,06 (m, 1H).	507,3	10	1,48
10	 <p>5-(3-((3,5-diclorofenó-xi)propil)(metilsulfonil)amino}</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,45-1,52 (s, 9H) 1,83-2,06 (m, 4H) 2,75-2,86 (m, 6H) 3,06-3,20 (m, 2H) 3,21-3,31 (m, 2H) 6,69-6,71 (m,	523,2	8,15	3,22

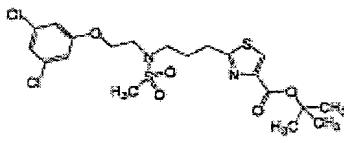
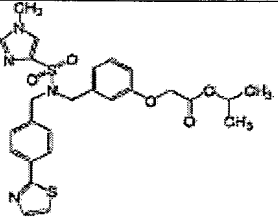
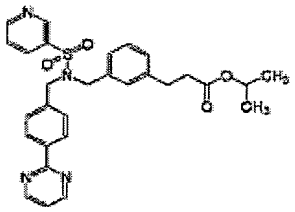
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	1H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
	propil)tiofeno-2-carboxilato de terc-butila	J=3,79 Hz, 2H) 6,74 (d, J=1,77 Hz, 2H) 6,87-6,91 (m, J=1,77 Hz, 1H) 7,43 (d, J=3,79 Hz, 1H).			
11	 <p>2-(3-((2-(3,5-diclorofenóxi)etil)(metilsulfonil)amino)propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de terc-butila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,40-1,53 (m, 9H) 1,89-2,02 (m, 2H) 2,73-2,88 (m, 5H) 3,16-3,28 (m, 2H) 3,50 (t, J=5,43 Hz, 2H) 4,02 (t, J=5,31 Hz, 2H) 6,67-6,74 (m, 2H) 6,91(t, J=1,64 Hz, 1H) 7,45 (d, J=3,79 Hz, 1H).	510,2	18	5,3
12	 <p>[3-(((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil){4-(1,3-tiazol-2-il)benzil]amino)-metil]fenóxi]acetato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,26 (d, 6H) 3,71 (s, 3H) 4,39 (d, 4H) 4,50 (s, 2H) 5,02-5,14 (m, 1H) 6,71-6,82 (m, 3H) 7,11-7,20 (m, 1H) 7,26 (d, 1H) 7,42 (d, 1H) 7,52 (d, 1H) 7,79-7,87 (m, 3H).	541,4	12	26
13		1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,18 (d, 6H) 2,41-2,51 (m, 2H) 2,74-2,85 (m, 2H) 4,40 (d, 4H) 4,87-5,00 (m,	531,4	3,1	<10,0 (n=2)

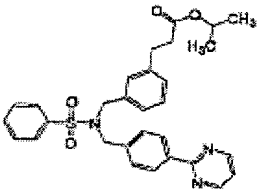
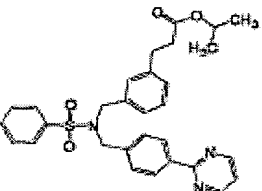
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	1H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
	3-(3-(((piridina-3-ilsulfonil)(4-pirimidina-2-ilbenzil)-amino]metil}fenil)propanoato de isopropila	1H) 6,86-6,99 (m, 2H) 7,04-7,28 (m, 5H) 7,44 (dd, 1H) 8,02-8,11 (m, 1H) 8,33 (d, 2H) 8,75-8,83 (m, 3H) 9,03 (d, 1H).			
14	 <p>3-(3-(((fenilsulfonil)(4-pirimidina-2-ilbenzil)amino]-metil}fenil)propanoato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,18 (d, 6H) 2,36-2,48 (m, 2H) 2,71-2,82 (m, 2H) 4,35 (d, 4H) 4,89-5,00 (m, 1H) 6,77-6,85 (m, 1H) 6,86-6,96 (m, 1H) 7,01-7,09 (m, 1H) 7,10-7,25 (m, 4H) 7,51-7,69 (m, 3H) 7,83-7,92 (m, 2H) 8,25-8,35 (m, 2H) 8,78 (d, 2H).	530,4	3,1	<10,0 (n=2)
15	 <p>3-(3-(((piridina-2-ilsulfonil)(4-pirimidina-2-ilbenzil)-amino]metil}fenil)propanoato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,18 (d, 6H) 2,38-2,51 (m, 2H) 2,71-2,84 (m, 2H) 4,50 (d, 4H) 4,87-5,00 (m, 1H) 6,91 (s, 1H) 6,93-6,99 (m, 1H) 7,01-7,07 (m, 1H) 7,10-7,16 (m, 1H) 7,17-7,26 (m, 3H) 7,44-7,55 (m, 1H) 7,85-8,01 (m, 2H) 8,29 (d, 2H) 8,68 (s, 1H) 8,78 (d, 2H).	531,4	4,9	<10,0

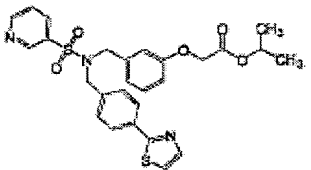
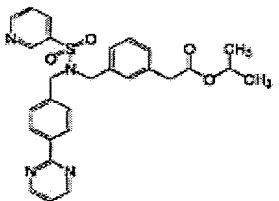
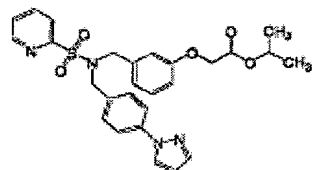
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	1H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
16	 <p>[3-(((piridina-3-ylsulfonil)-[4-(1,3-tiazol-2-il)-benzil]-amino)metil)fenóxi]acetato de isopropila</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d<sub>2</sub>) d ppm 1,21-1,30 (m, 6H) 4,31-4,51 (m, 6H) 5,03-5,15 (m, 1H) 6,65 (s, 1H) 6,75 (dd, 2H) 7,11-7,21 (m, 3H) 7,37 (d, 1H) 7,46 (dd, 1H) 7,78-7,88 (m, 3H) 8,02-8,10 (m, 1H) 8,79 (dd, 1H) 9,03 (d, 1H).</p>	538,4	0,85	3
17	 <p>(3-(((piridina-3-ilsulfonil)-(4-pirimidina-2-ilbenzil)amino)-metil)fenil)acetato de isopropila</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d<sub>2</sub>) d ppm 1,21 (d, 6H) 3,47 (s, 2H) 4,41 (d, 4H) 4,92-5,02 (m, 1H) 6,97-7,06 (m, 2H) 7,11-7,28 (m, 5H) 7,38-7,50 (m, 1H) 8,00-8,09 (m, 1H) 8,32 (d, 2H) 8,79 (d, 3H) 9,03 (d, 1H).</p>	517,2	7,8	3,9
18	 <p>[3-({[4-(1H-pirazol-1-il)benzil](piridina-2-ilsulfonil)-amino)metil)fenóxi]acetato de isopropila</p>	<p>1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d<sub>2</sub>) d ppm 1,22-1,30 (m, 6H) 4,42-4,55 (m, 6H) 5,01-5,17 (m, 1H) 6,40-6,50 (m, 1H) 6,65-6,82 (m, 3H) 7,08-7,24 (m, 3H) 7,45-7,59 (m, 3H) 7,67 (s, 1H) 7,86-8,02 (m, 3H) 8,69 (d, 1H).</p>	521,4	12	<10

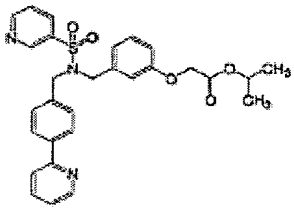
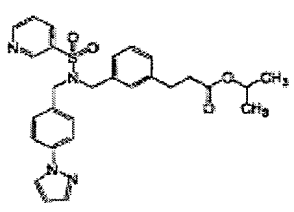
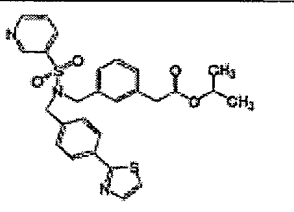
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	1H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
19	 <p>(3-((4-(2-piridina-2-ilbenzil)(piridina-3-ilsulfonil)-amino]metil)fenóxi)acetato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,22-1,29 (m, 6H) 4,32-4,51 (m, 6H) 5,03-5,15 (m, 1H) 6,62-6,68 (m, 1H) 6,72-6,80 (m, 2H) 7,11-7,29 (m, 4H) 7,45 (dd, 1H) 7,68-7,79 (m, 2H) 7,86-7,92 (m, 2H) 8,02-8,10 (m, 1H) 8,65 (dd, 1H) 8,79 (dd, 1H) 9,03 (d, 1H).	532,4	4,1	7,6
20	 <p>3-[3-((4-(1H-pirazol-1-il)benzil)(piridina-3-ilsulfonil)-amino]metil)fenil]propanoato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,15-1,20 (m, 6H) 2,40-2,50 (m, 2H) 2,80 (t, 2H) 4,36 (d, 4H) 4,89-4,99 (m, 1H) 6,43-6,51 (m, 1H) 6,85-6,97 (m, 2H) 7,04-7,11 (m, 1H) 7,11-7,22 (m, 3H) 7,40-7,49 (m, 1H) 7,53-7,62 (m, 2H) 7,68 (d, 1H) 7,94 (d, 1H) 8,01-8,10 (m, 1H) 8,80 (dd, 1H) 9,03 (d, 1H).	519,4	5,15	<10,0
21	 <p>[3-((3-([piridina-3-ilsulfonil]-[4-(1,3-tiazol-2-il)benzil]amino)-metil)fenil)acetato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,17-1,24 (m, 6H) 3,47 (s, 2H) 4,39 (d, 4H) 4,90-5,03 (m, 1H) 6,95-7,03 (m, 2H) 7,10-7,23 (m, 4H) 7,37 (d, 1H) 7,44 (dd, 1H) 7,79-7,87 (m, 3H) 8,01-8,08 (m,	522,3	2,2	2,2

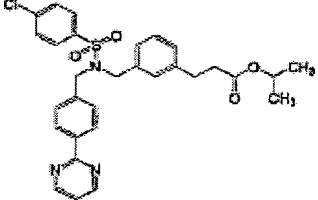
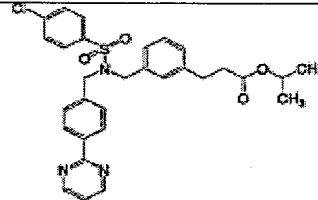
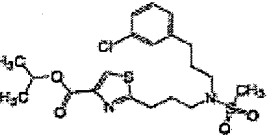
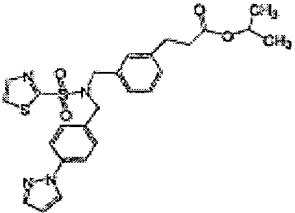
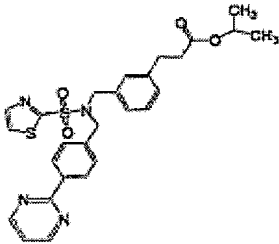
Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	1H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
		1H) 8,79 (dd, 1H) 9,03 (d, 1H).			
22	 <p>3-[3-((4-clorofenil)-sulfonyl)(4-pirimidina-2-ilbenzil)-amino}metil]fenil]propaniato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,13-1,20 (m, 6H) 2,45 (t, 2H) 2,79 (t, 2H) 4,35 (d, 4H) 4,87-5,00 (m, 1H) 6,85 (s, 1H) 6,93 (d, 1H) 7,07 (d, 1H) 7,12-7,24 (m, 4H) 7,52 (d, 2H) 7,79 (d, 2H) 8,32 (d, 2H) 8,79 (d, 2H).	565,1	3,3	15,7
23	 <p>(3-((piridina-3-ilsulfonyl)-(4-pirimidina-2-ilbenzil)amino]-metil}fenóxi)acetato de isopropila</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,21-1,29 (m, 6H) 4,37 (s, 2H) 4,40-4,50 (m, 4H) 5,04-5,13 (m, 1H) 6,62-6,68 (m, 1H) 6,71-6,80 (m, 2H) 7,12-7,25 (m, 4H) 7,45 (dd, 1H) 8,02-8,10 (m, 1H) 8,27-8,36 (m, 2H) 8,73-8,83 (m, 3H) 9,03 (d, 1H).	533,4	5,4	22
24	 <p>2-(3-([3-(3-clorofenil)-pro-pil])(metilsulfonyl)amino)propil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de</p>	1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,31-1,37 (m, 6H) 1,84-1,95 (m, 2H) 2,05-2,16 (m, 2H) 2,58-2,66 (m, 2H) 2,81 (s, 3H) 3,07 (t, 2H) 3,15-3,32 (m, 4H) 5,15-5,25 (m, 1H) 7,06-7,28 (m, 4H)	460,2	54	6,64

Tabela 1					
No. do Ex.	Composto do Exemplo	<sup>1</sup> H RMN	LCMS (M+H)	EP2 cAMP EC50 (nM)	EP2 IC50 (nM)
	isopropila	8,03 (s, 1H).			
25	 <p>3-[3-((4-(1H-pirazol-1-yl)benzil)(1,3-tiazol-2-ylsulfonil)-amino)metil]fenil]propanoato de isopropila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,22 (d, J=6,32 Hz, 6H) 2,51 (t, J=7,83 Hz, 2H) 2,85 (t, J=7,83 Hz, 2H) 4,51 (s, 2H) 4,53 (s, 2H) 4,90-5,09 (m, 1H) 6,51 (s, 1H) 6,96-7,04 (m, 2H) 7,09-7,15 (m, 1H) 7,17-7,31 (m, 3H) 7,61 (d, J=8,34 Hz, 2H) 7,68-7,76 (m, 2H) 7,95-8,00 (m, 1H) 8,03 (d, J=3,03 Hz, 1H).	525,2	5,9	<10
26	 <p>3-(3-((4-pirimidina-2-yl)benzil)(1,3-tiazol-2-ylsulfonil)-amino)metil]fenil]propanoato de isopropila</p>	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d <sub>2</sub> ) d ppm 1,10 (d, J=6,32 Hz, 6H) 2,39 (t, 2H) 2,73 (t, J=7,83 Hz, 2H) 4,41 (s, 2H) 4,46 (s, 2H) 4,81-4,94 (m, 1H) 6,83-6,93 (m, 2H) 6,96-7,04 (m, 1H) 7,05-7,23 (m, 4H) 7,58 (d, J=3,28 Hz, 1H) 7,91 (d, J=3,03 Hz, 1H) 8,24 (d, J=8,34 Hz, 2H) 8,71 (d, J=4,80 Hz, 2H).	537,2	6,4	<10

**EXEMPLO 2: Pressão Intra-ocular Medida por Pneumatometria**

A pressão intra-ocular pode ser medida através de pneumatometria em macacos



normais. Os estudos são realizados em animais conscientes treinados para aceitar pneumatonometria. O composto a ser testado é administrado topicamente em um olho em uma gota de 25 µl de volume, o olho contralateral recebe veículo como um controle. A análise estatística é por teste t pareado de Student.

## 5 Ensaio para Ligação aos Receptores de Prostaglandina E2

### Preparação da Membrana

Todas as operações são realizadas em 4°C. As células transfectadas que expressam receptores tipo 1 de prostaglandina E2 (EP1), receptores tipo 2 (EP2), tipo 3 (EP3) ou tipo 4 (EP4) são colhidas e suspensas para 2 milhões de células por ml em tampão A [50 mM de Tris-HCl (pH 7,4), 10 mM de MgCl.sub.2, 1 mM de EDTA, 1 mM de peptídeo de Pe-  
10 fabloc, (Sigma, St., Louis, Mo.), 10 µM de peptídeo de Phosporamidon, (Sigma, St., Louis, Mo.), 1 µM de peptídeo de Pepstatina A, (Sigma, St., Louis, Mo.), 10 µM de peptídeo Elastinal, (Sigma, St., Louis, Mo.), 100 µM de peptídeo de Antipain, (Sigma, St., Louis, Mo.)]. Estes são lisados através de sonificação com um Sonicador Branson (Modelo No.250, Bran-  
15 son Ultrasonics Corporation, Danbury, Conn.) em 2 estouros de quinze segundos. As células não lisadas e escombros são removidos através de centrifugação em 100.vezes.g durante 10 min. As membranas são então colhidas através de centrifugação em 45.000.vezes.g durante 30 minutos. As membranas pelotadas são novamente suspensas em 3-10 mg de proteína por ml, concentração de proteína sendo determinada de acordo com o método de  
20 Bradford [Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248 (1976)]. As membranas re-suspensas são então armazenadas congeladas a -80°C até uso.

### Ensaio de Ligação

As membranas congeladas quando preparadas são descongeladas e diluídas para 1 mg de proteína por ml em Tampão A. Um volume de preparação de membrana é combi-  
25 nado com composto de teste de 0,05 volume ou tampão e um volume de 3 nM de 3H-prostaglandina E2 (#TRK 431, Amersham, Arlington Heights, Ill.) em Tampão A. A mistura (205 µL de volume total) é incubada durante 1 hora em 25°C. As membranas são então recuperadas através de filtração por filtro de fibra de vidro tipo GF/C (#1 205401, Wallac, Gaithersburg, Md.) usando uma colheitadeira Tomtec (Model Mach II/96, Tomtec, Laranja,  
30 Conn.). As membranas com 3H-prostaglandina E2 ligada são apanhadas pelo filtro, o tampão e 3H-prostaglandina E2 não ligada passam pelo filtro em desperdício. Cada amostra é então lavada 3 vezes com 3 ml de [50 mM de Tris-HCl (pH 7,4), 10 mM de MgCl.sub.2, 1 mM de EDTA]. Os filtros são então secados aquecendo-se em um forno de microonda. Para determinar a quantidade de 3H-prostaglandina ligada às membranas, os filtros secados  
35 são colocados em sacolas plásticas com fluido de cintilação e contados em um leitor LKB 1205 Betaplate (Wallac, Gaithersburg, Md.). IC50s são determinados da concentração de composto de teste exigido para deslocar 50% da 3H-prostaglandina E2 especificamente

ligada.

**EXEMPLO 3:** Prostaglandina E1 (+/-) -15-Deóxi-16S-hidróxi-17-ciclobutila PGE1; (+/-)-15-deóxi 16S-hidróxi-17-ciclobutila (Butaprost)

Butaprost, um análogo estrutural de PGE2, é um agonista seletivo para o subtipo de receptor de EP2. Os receptores de EP2 são expressos em neutrófilos humanos e em músculo liso respirador, vascular e uterino. Butaprost se liga com cerca de 1/10 a afinidade de PGE2 com o receptor de EP2 de murino recombinante, e não se liga apreciavelmente a quaisquer dos outros receptores de EP de murino ou receptores de DP, TP, FP ou IP. O EC50 para a estimulação de cAMP por butaprost em células de COS transfectadas com o receptor de EP2 humano é cerca de 5  $\mu$ M, ao mesmo tempo em que o EC50 para PGE2 neste ensaio é cerca de 43 nM. Butaprost freqüentemente tem sido usado para farmacologicamente definir o perfil de expressão de receptor EP de várias células e tecidos humano e animais.

As Tabelas 2 e 3 descrevem as alterações da pressão intra-ocular (IOP) que foram vistas seguinte a aplicação tópica de agonistas de EP2 em primatas não humanos hipertensivos oculares. Tipicamente, os compostos em formulações adequadas foram dosados topicamente e IOP foi medido usando tonometria. As alterações em IOP entre tratamento de veículo seguido por tratamento com compostos de EP2 foram avaliadas com o passar do tempo no olho hipertensivo dosado.  $\Delta\Delta$  Emax reflete a diferença em IOP de olho tratado com composto EP2 sobre aquela vista para olho tratado com veículo no momento em que a redução de IOP máxima para composto foi vista. O percentual de  $\Delta\Delta$  Emax era a alteração de porcentagem em redução de IOP conferida por composto sobre aquela para veículo (ajustado em 100%). Tmax representa o momento no qual a redução de IOP máxima do composto foi observada. Os dados fornecidos aqui mostraram significação estatística. NS representa não significante. Tabela 2 compara ácidos de composto EP2 ao mesmo tempo em que Tabela 3 compara a resposta de IOP vista com ésteres de certos ácidos. Os ésteres fornecem melhor penetração córnea e exposição de droga melhorada na câmara anterior comparada aos ácidos e são então dosados na 1/5ª a dose para ácidos (0,1 mg/ml).

Tabela 2

Sumário de IOP de Primata de Agonistas EP2 de ácido

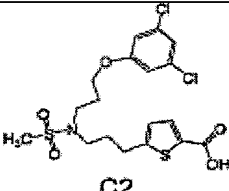
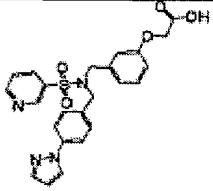
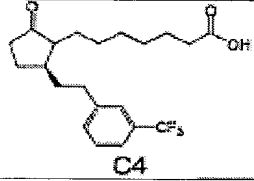
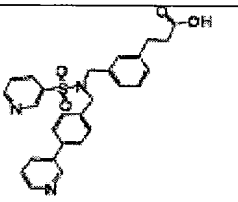
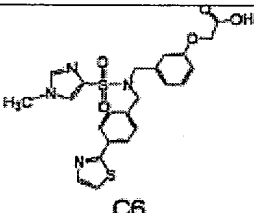
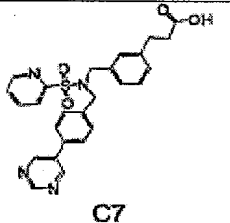
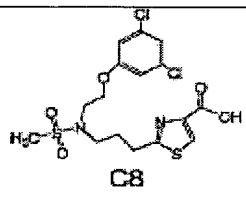
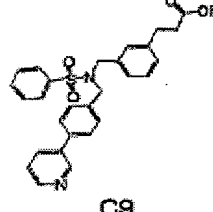
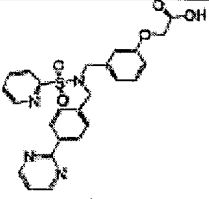
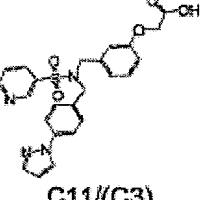
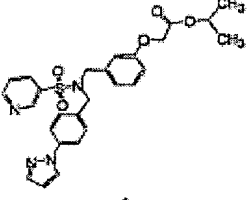
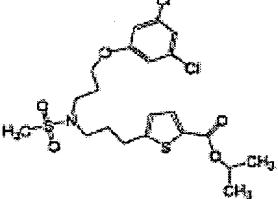
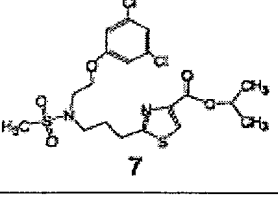
Composto Comparativo	Concentrado (%)	BL (mmHg)	$\Delta\Delta$ Emax (mm Hg)	$\Delta\Delta$ Emax (%)	Tmax (h)
Butaprost C1	0,1	37	-5,5	-18	5
 C2	0,1	36	-4,4	-11	2

Tabela 2					
Sumário de IOP de Primata de Agonistas EP2 de ácido					
Composto Comparativo	Concentrado (%)	BL (mmHg)	$\Delta\Delta$ Emax (mm Hg)	$\Delta\Delta$ Emax (%)	Tmax (h)
 <b>C3/(C11)</b>	0,1	35	-7,0	-21	4
 <b>C4</b>	0,1	32	-3,7	-9	6
 <b>C5</b>	0,1	28	ns	ns	-
 <b>C6</b>	0,1	32	ns	ns	-
 <b>C7</b>	0,1	31	ns	ns	-
 <b>C8</b>	0,1	34	-4,3	-8	2
 <b>C9</b>	0,1	33	-3,0	-10	4

**Tabela 2**  
Sumário de IOP de Primata de Agonistas EP2 de ácido

Composto Comparativo	Concentrado (%)	BL (mmHg)	$\Delta\Delta$ Emax (mm Hg)	$\Delta\Delta$ Emax (%)	Tmax (h)
 C10	0,1	36	Ns	Ns	-
 C11/(C3)	0,1	46	-2,6	-6	4

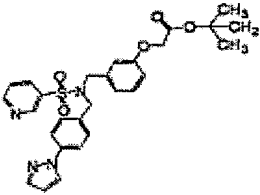
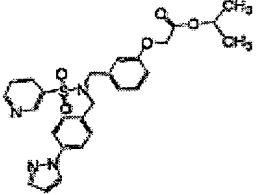
**Tabela 3**  
Isopropilésteres Testados em Primatas OHT

Composto	BL (mmHg)	$\Delta\Delta$ Emax (mm Hg)	$\Delta\Delta$ Emax (%)	Tmax (h)
 1	42	-14 (OHT) -7,5 (NT)	-47 -31	6
 2	36	Ns	Ns	Ns
 7	36	-8 (ambos os olhos)	24	4-6

**EXEMPLO 4:** Comparação de eficácia (alteração na pressão intra-ocular) entre éster de isopropila (Exemplo 1) e éster de terc-butila (Composto Comparativo 12 "C12", US2003/0078261) como avaliado em cachorros glaucomatosos.

Tipicamente, os compostos em formulações adequadas foram dosados topicamente e IOP foi medido usando tonometria. Uma única gota de 50 µl contendo veículo ou droga foi instilada em cada olho de cachorros glaucomatosos e IOP foi medido em 1, 2, 4, e 6 horas pós dose. Uma medição de IOP de valor de referência foi tomada antes da instilação tópica do veículo ou droga. As alterações em IOP entre tratamento de veículo seguido por tratamento com compostos de EP2 foram avaliadas com o passar do tempo nos cachorros glaucomatosos.  $\Delta\Delta$  Emax reflete a diferença em erro standard  $\pm$  IOP de olho tratado com composto EP2 sobre aquele visto para olho tratado com veículo no momento em que a redução de IOP máximo para o composto foi vista. O percentual de  $\Delta\Delta$  Emax foi a alteração de porcentagem em redução de IOP conferida por composto sobre aquela para veículos (ajustado em 100%).

Deve ser observado que embora a redução de IOP máximo entre C12 e Exemplo 1 pareça ser semelhante, isto é, entre 7-8 mmHg (33-34%), C12 foi dosado a em concentração 4 vezes mais elevadas do que o Exemplo 1.

No. do Composto	Concentração	$\Delta\Delta$ Emax (mm Hg)	$\Delta\Delta$ Emax (%)
 Composto Comparativo 12 (C12)	0,43 mg/ml (0,043%)	-8,0 $1,7\pm$ mmHg @6h	-34% @ 6h
 Exemplo 1	0,1 mg/ml (0,01%)	-7,0 $1,2\pm$ mmH@6H	-33% @ 6h

**EXEMPLO 5:** Padrões de Difração de Raios X em Pó de Compostos de Isopropila versus T-Butila.

Figura 1 mostra o padrão de difração de raios X em pó de ambos C12 (éster de t-butila) e Exemplo 1 (éster de isopropila).

Os padrões de difração de raios X em pó foram coletados usando um difratômetro Bruker AXS D8-Discover equipado com fonte de radiação de raios X de 1,54 Å de radiação

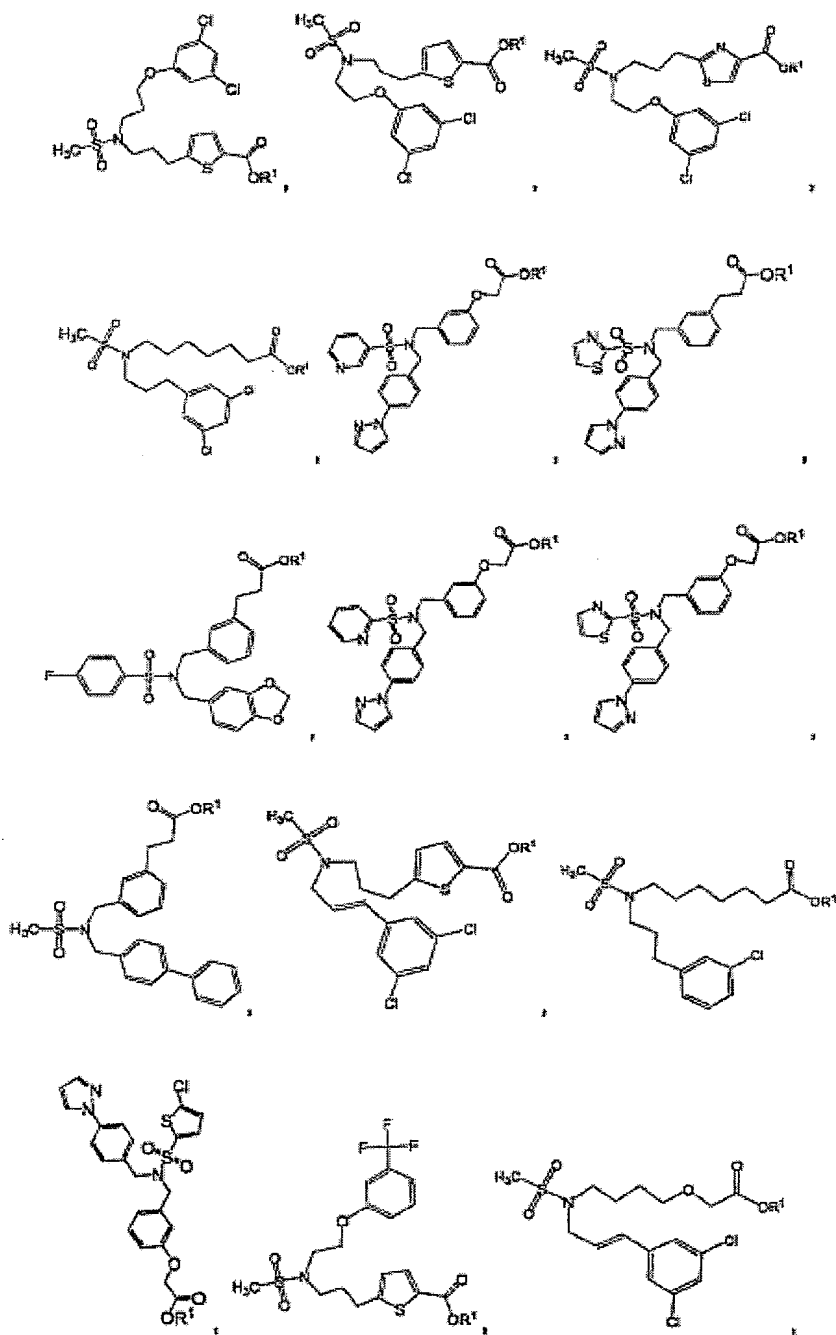
Cu K  $\alpha$  operado em 40 kV e 40 mA. Durante a análise, as amostras foram analisadas de ângulos de 4 a 40 graus ( $\theta$ - $2\theta$ ) usando um tempo de varredura de 60 segundos e um tamanho de mancha de varredura de 0,5 mm.

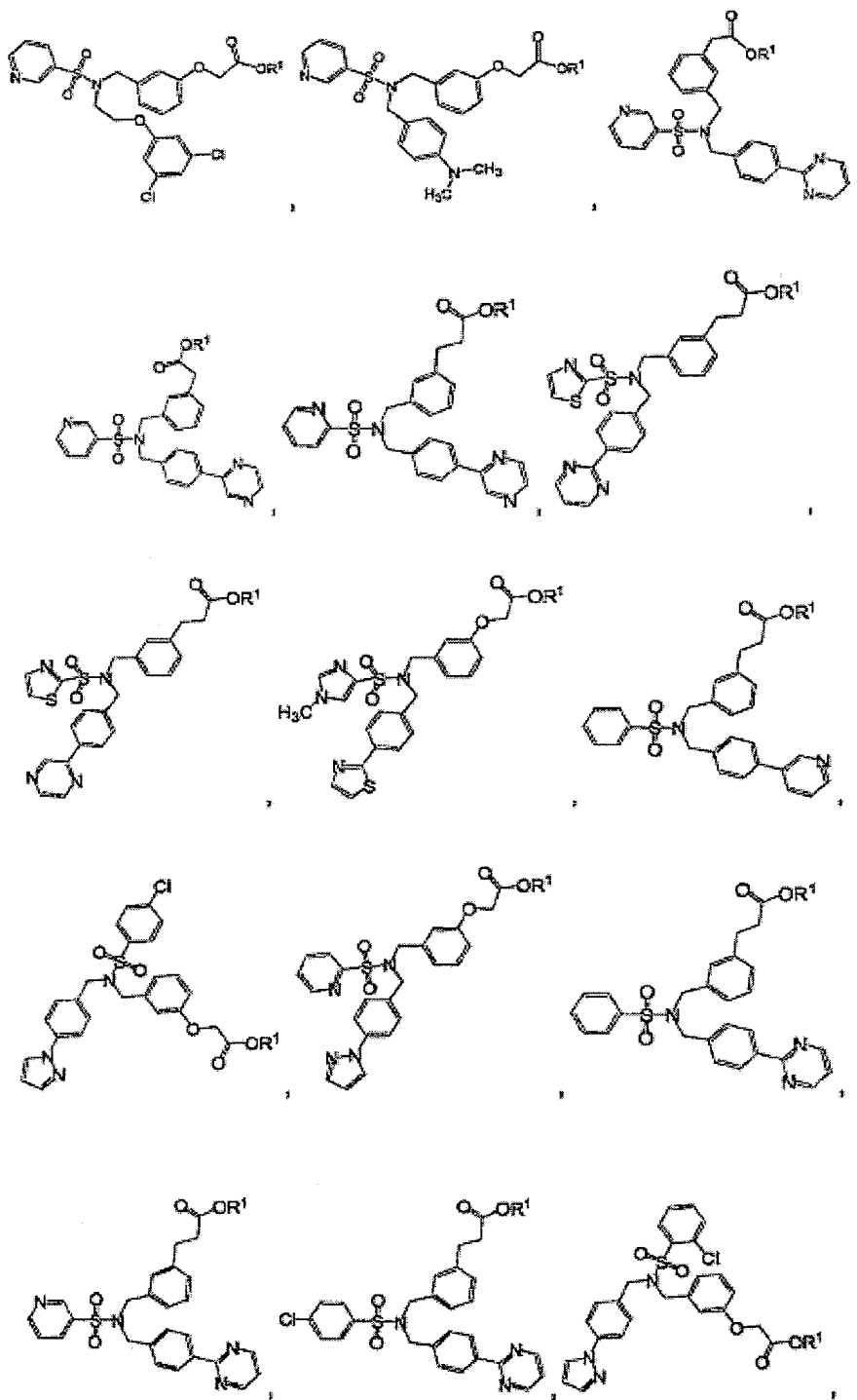
5 Os picos de difração de raios X, caracterizados por posições de cume e tarefas de intensidade, foram extraídos do difratograma de pó de raios X do Exemplo 1 e composto comparativo 12. Alguém de experiência na técnica apreciará que as posições do pico ( $2\theta$ ) mostrarão um pouco de variabilidade de entre-aparato, tipicamente até 0,1 graus. Consequentemente, onde as posições de pico ( $2\theta$ ) são reportadas, alguém de experiência na técnica reconhecerá que tais números são pretendidos abrangerem tal variabilidade de inter-  
10 aparato.

Como visto na Figura 1, o Exemplo 1 se manifesta como uma forma cristalina com picos característicos em ângulos de difração ( $2\theta$ ) de  $8,6 \pm 0,1$ ,  $13,5 \pm 0,1$ ,  $17,6 \pm 0,1$ ,  $19,2 \pm 0,1$ , e  $21,9 \pm 0,1$ , considerando que C12 está na forma amorfa e não tem nenhum pico característico. O Exemplo 1 produziu um ingrediente ativo sólido que foi relativamente mais  
15 fácil de formular em um produto de droga, considerando que C12 produziu um material pastoso que foi difícil de manipular.

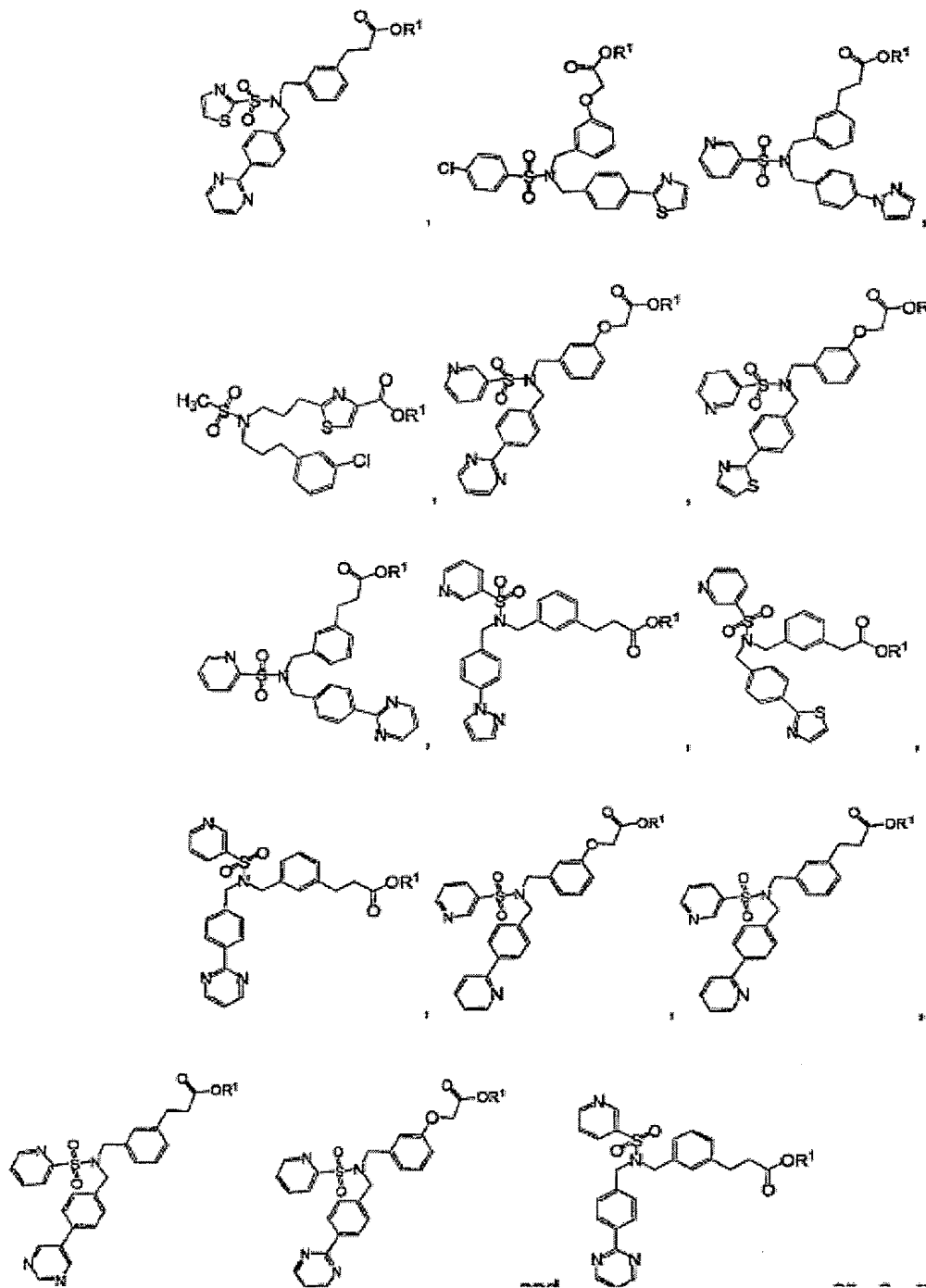
## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, selecionado do grupo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:









ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável destes, onde:

$R^1$  é  $(C_1-C_{12})$ alquila,  $(C_2-C_{12})$ alquenila,  $(C_2-C_{12})$ alquinila,  $(CR^2R^3)_b-X-(C_3-C_{12})$ -alquila,  $(CR^2R^3)_b-X$ -ciclo $(C_3-C_{12})$ alquila,  $(CR^2R^3)_b-X$ -ciclo $(C_2-C_{12})$ alquenila,  $(CR^2R^3)_b-X-(C_6-C_{12})$ arila ou heterociclila de  $(CR^2R^3)_b-X-(3-10)$  membros, com a condição que  $R^1$  não seja terc-butila,

5 e em que  $R^1$  é opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos  $R^5$ ;

$X$  é uma ligação, O, -S- ou -NR<sup>4</sup>;

$R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  são cada independentemente H ou  $(C_1-C_6)$ alquila;

5 cada  $R^5$  é independentemente -CN, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila, -(C=O)R<sup>6</sup>, -(C=O)OR<sup>6</sup>, -O(C=O)R<sup>7</sup>, -O(C=O)NR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>(C=O)R<sup>9</sup>, -(C=O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>OR<sup>9</sup>, -S(O)<sub>j</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>j</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -OS(O)<sub>j</sub>R<sup>9</sup>, -NR<sup>8</sup>S(O)<sub>j</sub>R<sup>9</sup>, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila, heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(3-10)-membros, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(C=O)(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila, heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>(C=O)-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(3-10)-membros, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>O(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila, heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>O-(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(3-10) membros, -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila ou heterociclila de -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>k</sub>S(O)<sub>j</sub>(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>q</sub>(3-10) membros;

10 qualquer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila e heterociclila de (3-10)membros dos grupos  $R^5$  precedentes são cada opcionalmente independentemente substituído com 1 a 3 substituintes, cada independentemente de selecionado de -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>12</sup>, -(C=O)R<sup>12</sup>, -(C=O)OR<sup>13</sup>, -O(C=O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>13</sup>(C=O)R<sup>14</sup>, -(C=O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, -NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>, -NR<sup>14</sup>OR<sup>15</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila, -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>u</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila e heterociclila de -(CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>u</sub>(3-10)membros;

15  $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$  e  $R^{18}$  são cada independentemente H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -(C=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>v</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila ou heterociclila de -(CR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>)<sub>v</sub>(3-10)membros;

20 qualquer (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)arila e heterociclila de (3-10)membros dos grupos  $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$  e  $R^{18}$  precedentes são independentemente cada opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes, cada independentemente selecionado de -CN, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>21</sup>R<sup>22</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alquinila e (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi;

$R^{19}, R^{20}, R^{21}$  e  $R^{22}$  são independentemente cada H ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila;

25 qualquer 1 ou 2 átomos de carbono da heterociclila de (3-10)membros de cada dos grupos  $R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}$  e  $R^{18}$  são opcionalmente substituídos com oxo (=O);

30 e em que qualquer dos substituintes supracitados que compreende um grupo -CH<sub>3</sub> (metila), -CH<sub>2</sub> (metileno) ou -CH (metina) que não está preso a um grupo -F, -Cl, -Br, -I, -SO ou -SO<sub>2</sub> ou a um átomo N, O ou S, são independentemente opcionalmente substituídos com -OH, -F, -Cl, -Br, -I, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcóxi, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila ou -N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila)<sub>2</sub>;

$j$  é 0, 1 ou 2; e

$b, k, q, u$  e  $v$  são independentemente cada 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

35 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$  é (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquila.

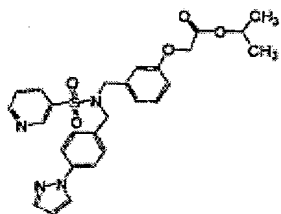
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$  é (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$  é  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  ou  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ .

5 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$  é  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$  ou  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $R^1$  é  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

7. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:



ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável destes.

10 8. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável destes, e um excipiente farmacologicamente aceitável.

15 9. Método para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto, de acordo com a reivindicação 7, ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável destes.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a pressão intra-ocular é reduzida em um humano.

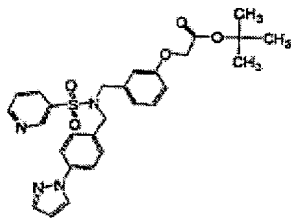
20 11. Método, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a pressão intra-ocular é reduzida no tratamento de glaucoma.

12. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cerca de 0,00001 mg/dia a cerca de 10 mg/dia do composto, de acordo com a reivindicação 1, é administrado.

25 13. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cerca de 0,005 mg/dia do composto, de acordo com a reivindicação 1, é administrado.

14. Método, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto, de acordo com a reivindicação 1 é administrado topicamente.

30 15. Método para reduzir pressão intra-ocular em um mamífero, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao referido mamífero uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto da fórmula:



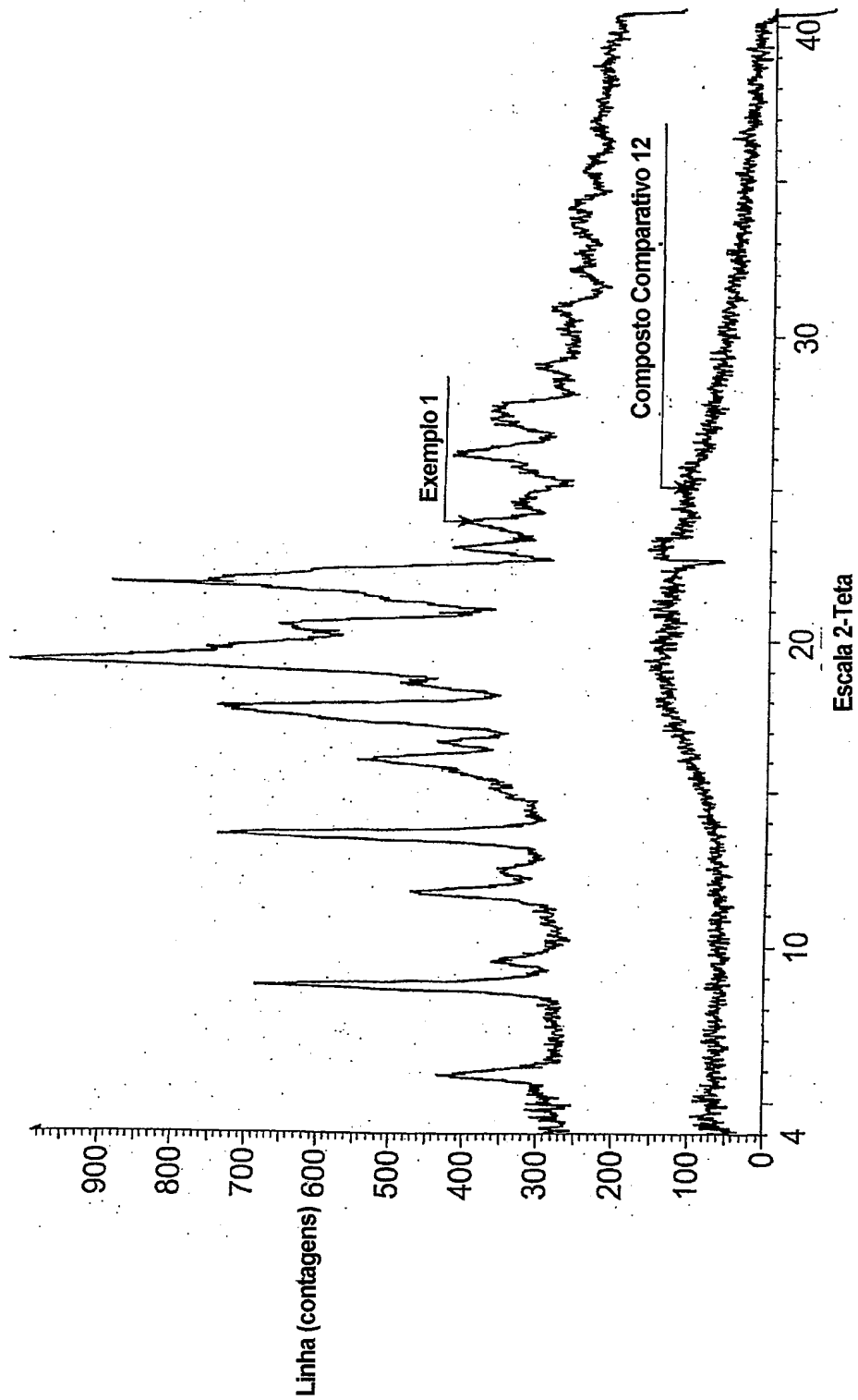
ou um sal ou solvato farmacologicamente aceitável destes.

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que glaucoma é tratado em um humano.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que cerca de 0,00001 mg/dia a cerca de 10 mg/dia do composto, de acordo com a reivindicação 1, é administrado.

18. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o composto, de acordo com a reivindicação 1, é administrado topicamente.

FIG. 1



## RESUMO

### "AGONISTAS EP2"

A invenção fornece agonistas de EP2, métodos para a sua preparação, composições farmacêuticas que contêm estes compostos, e métodos para usar estes compostos e  
5 composições para reduzir a pressão intra-ocular e desse modo tratar glaucoma.