

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 340**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)
C07C 405/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02746356 .1**
96 Fecha de presentación: **07.05.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1390036**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.02.2004**

54 Título: **Derivados de ácido prostanoico como agentes que rebajan la presión intraocular**

30 Prioridad:
17.05.2001 US 859770

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2012

73 Titular/es:
ALLERGAN, INC.
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CALIFORNIA 92612, US

72 Inventor/es:
BURK, Robert, M. y
GAC, Todd, S.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 381 340 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido prostanico como agentes que rebajan la presión intraocular

Campo de aplicación

5 La presente invención se refiere a derivados del ácido prostanico como hipotensivos oculares potentes que son particularmente adecuados para el tratamiento del glaucoma.

Antecedentes de la invención*Descripción de la técnica anterior*

Los agentes hipotensivos oculares son útiles en el tratamiento de diversas afecciones hipertensivas oculares tales como episodios hipertensivos oculares de trabeculotomía posquirúrgica y postlaser, y como adjuntos prequirúrgicos.

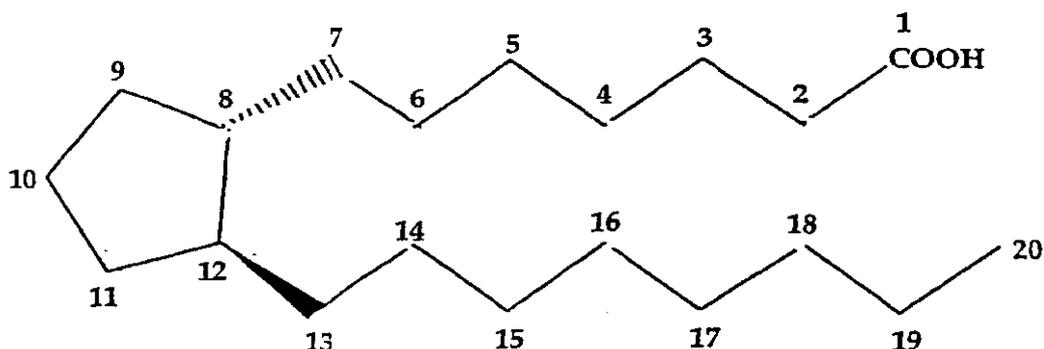
10 El glaucoma es una enfermedad de los ojos caracterizada por una presión ocular incrementada. Sobre la base de su etiología, el glaucoma se ha caracterizado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o agudo, o de cierre de ángulo crónico. El glaucoma secundario es resultado de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o catarata ampliada.

15 Las causas subyacentes del glaucoma primario no se conocen todavía. La tensión intraocular aumentada es debida a la obstrucción de una salida de humor acuoso. En el glaucoma crónico de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma de cierre de ángulo agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, está estrechado el ángulo de filtración y el iris puede obstruir la malla trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del frente del iris contra el ángulo y puede producir el bloqueo pupilar y precipitar de esta forma el ataque agudo. Los ojos con ángulos de cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma agudo de cierre de ángulo de diferentes grados de gravedad.

20 El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape acuoso causando sinequia posterior en la bomba del iris y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas ampliadas, oclusión de la vena central de la retina, trauma en el ojo, cualesquier procedimientos operativos y hemorragia intraocular.

25 Considerando en conjunto todos los tipos, el glaucoma se presenta en aproximadamente el 2% de todas las personas de más de 40 años y puede ser asintomático durante años progresando hacia una rápida pérdida de visión. En los casos en los que no está indicada la cirugía, tradicionalmente se han usado antagonistas de adrenergicos como fármacos de elección para tratar el glaucoma.

30 Se ha dado cuenta de que ciertos eicosanoides y sus derivados poseen actividad hipotensiva y han sido recomendados para uso en el tratamiento del glaucoma. Entre los eicosanoides y sus derivados figuran numerosos compuestos tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanico que tienen la siguiente fórmula estructural:



35 Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y los sustituyentes que presentan en el anillo del esqueleto alicíclico del ácido prostanico. Otra clasificación está basada en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por los subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo, prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)] y de la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicado por α o β [por ejemplo prostaglandina F_{2a} (PGF_{2 β})].

40 Inicialmente las prostaglandinas se consideraron como potentes agentes hipertensivos oculares. Sin embargo, la

evidencia acumulada en la última década demuestra que algunas prostaglandinas son agentes hipotensivos oculares muy eficaces y que son idealmente adecuadas para el tratamiento a largo plazo del glaucoma (véase, por ejemplo, Bito, L.Z., Biological Protection with Prostaglandins, Cohen, M.M. y otros, edit., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1986, págs. 231-252; y Bito, L.Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas, Drance, S.M. y Neufeld, A.H., edit., New York, Grune & Stratton, 1984, págs. 477-505. Entre tales prostaglandinas figuran PGF_{2α}, PGF_{1α}, PGE₂ y ciertos ésteres solubles en lípidos, tales como ésteres de alquilo C₁₋₂, por ejemplo, 1-isopropil éster, de tales compuestos.

Aunque todavía no se conoce el mecanismo preciso, resultados experimentales indican que la reducción inducida por prostaglandina de la presión intraocular es resultado del flujo de salida uveoescleral acrecentado [Nilsson y otros, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (supl.), 284 (1987)].

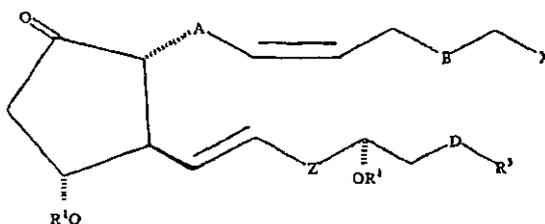
El éster isopropílico de PGF_{2α} ha demostrado tener una potencia hipotensiva significativamente mayor que el compuesto madre, presumiblemente como resultado de su penetración más eficaz a través de la córnea. En 1987, este compuesto se describió como "el agente hipotensivo ocular más potente de los que se ha dado cuenta" [véase, por ejemplo, Bilo., L.Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987) y Siebold y otros, Prodrug 5 3 (1989)].

Si bien parece que las prostaglandinas no tienen efectos oculares secundarios significativos, la hiperemia de la superficie ocular (de la conjuntiva) y la sensación de cuerpo extraño se han asociado invariablemente con el uso ocular de prostaglandinas en el tratamiento de afecciones asociadas con el uso de tales compuestos en seres humanos, en particular PGF_{2α} y sus profármacos, por ejemplo su éster 1-isopropílico. Las posibilidades clínicas de las prostaglandinas en el tratamiento de afecciones asociadas con una presión ocular acrecentada, por ejemplo glaucoma, están muy limitadas por estos efectos secundarios.

En una serie de solicitudes de patentes de EE.UU. pendientes de tramitación con la presente, cedidas a Allergan, Inc., se da cuenta de ésteres de prostaglandinas con una actividad hipotensiva ocular acrecentada acompañada, sin efectos secundarios o con efectos secundarios sustancialmente reducidos. La solicitud pendiente de tramitación con la presente USSN 596.430 (presentada el 10 de octubre de 1990, actualmente patente U.S. 6.446.041), se refiere a ciertas 11-acil-prostaglandinas tales como 11-pivaloilo, 11-acetilo, 11-isobutilo, 11-valerilo y 11-isovalerilo PGF_{2α}. Las 15-acil prostaglandinas que reducen la presión intraocular se describen en la solicitud pendiente de tramitación con la presente USSN 175.476 (presentada el 29 de diciembre de 1993). Análogamente, los 11, 15-9 y 9,11 diésteres de prostaglandinas, por ejemplo 11,15-dipivaloil PGF_{2α}, es conocido que tienen actividad hipotensiva ocular. Véanse las solicitudes pendientes de tramitación con la presente n^{os}. 385.645 (presentada el 7 de julio de 1989, actualmente patente U.S. 4.994.274), 584.370 (presentada el 18 de septiembre de 1990, actualmente patente U.S. 5.028.624) y 585.284 (presentada el 16 de septiembre de 1990, actualmente patente U.S. 5.034.413). El contenido de todas estas solicitudes de patente se incorpora aquí expresamente por referencia.

Sumario de la invención

La presente invención concierne a compuestos de acuerdo con la fórmula III que son útiles para tratar la hipertensión ocular:



A y B son CH₂;

D es CH₂;

X es CO₂R;

Z es un enlace covalente;

R se selecciona entre el grupo constituido por H, metilo, 1-propilo y n-prope nilo;

R¹ es H y R³ es benzo[b]tienilo, 3-clorobenzo[b]tienilo o naftilo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que comprende:

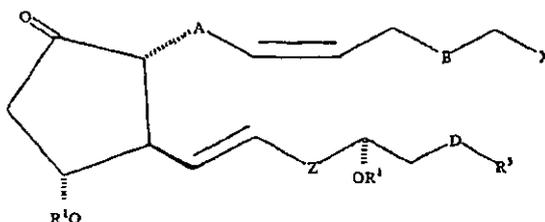
un recipiente adaptado para dispensar su contenido en forma medida, y una solución oftálmica contenida en el mismo conforme a lo que se ha definido aquí antes.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 es un esquema de la síntesis química de ciertos compuestos de la invención según se describe en los Ejemplos 1 y 2.

Descripción detallada de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de derivados del ácido prostanoico como agentes hipotensivos oculares. Los compuestos usados de acuerdo con la presente invención están abarcados por la siguiente fórmula estructural III:



En la fórmula anterior, los sustituyentes y símbolos son lo definido en las reivindicaciones.

- 10 Los ejemplos de la presente invención se pueden preparar por procedimientos que son conocidos en la técnica, o de acuerdo con los ejemplos de trabajo que se presentan más adelante. Los siguientes compuestos son ejemplos particularmente preferidos de la presente invención.

Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-(3-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6a)

- 15 Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-(3-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (7a)

Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6b)

Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-benzo[b]tiofen-2-il-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (7b)

- 20 Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil]-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6c)

Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-3-hidroxi-5-naftalen-2-il-pent-1-enil]-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (7c)

Los dos siguientes compuestos no están comprendidos en el alcance de la invención.

- 25 Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-4-bromo-2,5-dimetiltiofen-3-il]-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6d)

Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-4-bromo-2,5-dimetiltiofen-3-il]-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (7d)

- 30 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como ingrediente activo, con excipientes farmacéuticos convencionales oftálmicamente aceptables, o por preparación de formas de monodosificación adecuadas para uso tópico ocular. La cantidad terapéuticamente eficaz típicamente es de entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 5% (p/v), preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0% (p/v) en formulaciones líquidas.

- 35 Para aplicación oftálmica se preparan preferiblemente soluciones usando una solución fisiológica salina como vehículo principal. El pH de tales soluciones oftálmicas preferiblemente debe mantenerse entre 6,5 y 7,2 con un sistema tampón adecuado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales farmacéuticamente aceptables.

- 40 Entre los conservantes preferidos que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la invención figuran, no limitativamente, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercuríco y nitrato fenilmercuríco. Un tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Análogamente se pueden usar diferentes vehículos preferidos en las preparaciones de la presente invención. Entre estos vehículos figuran, no limitativamente, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Se pueden añadir, si es necesario o conveniente, agentes de ajuste de la tonicidad. Entre ellos figuran, no limitativamente, sales, en particular cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro agente de

ajuste de la tonicidad oftálmicamente aceptable.

Se pueden usar diferentes tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Consecuentemente, entre los tampones figuran, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Para ajustar el pH de estas preparaciones se pueden usar, según sea necesario, ácidos o bases.

De manera similar, entre los antioxidantes oftálmicamente aceptables para uso en la presente invención figuran, no limitativamente, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxiltolueno butilado.

Otros componentes excipientes que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. El agente quelante preferido es edentato disódico, aunque en vez de él o junto con él se pueden usar también otros agentes quelantes.

Usualmente los ingredientes se usan en las cantidades siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad, % p/v</u>
Ingrediente activo	aproximadamente 0,001-5
Conservante	0-0,10
Vehículo	0-40
Agente de ajuste de tonicidad	1-10
Tampón	0,01-10
Antioxidante	la necesaria
Tensioactivo	la necesaria
Agua purificada	la necesaria hasta 100%

La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada corresponde al conocimiento del profesional experto.

Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se envasan convenientemente en formas adecuadas para aplicación dosificada, como en recipientes equipados con un gotero para facilitar la aplicación en el ojo. Usualmente los recipientes adecuados para aplicación de gotas se hacen de un material plástico inerte, no tóxico y generalmente contienen entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 15 ml de solución.

La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes Ejemplos no limitativos, que se resumen en los esquemas de reacción de las Figuras 1 a 3, identificándose los compuestos con la misma designación en ambos, los Ejemplos y las Figuras.

Ejemplo 1

Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-(3-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxi-pent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6a)

Etapa 1: Preparación de enona (2a)

A una suspensión de hidruro sódico (39 mg, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3,1 ml) enfriada a 0°C se añadió éster dimetilico del ácido [4-(3-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-2-oxobutil]fosfónico (536 mg, 1,7 mmol) en THF (2,0 ml). Después de 15 min, se añadió una solución del aldehído 1 (750 mg, 1,54 mmol) en THF (3,0 ml) y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a 23°C a lo largo de un período de 16 h. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se sometió a extracción con acetato de etilo (EtOAc). Se combinaron las capas orgánicas y la combinación se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida en columna (FCC) (gel de sílice, hexanol/EtOAc 3:2) dio 1,0 g (98%) de la enona 2a.

Etapa 2: Preparación del α-alcohol (3a)

Se añadió tetrahidroborato sódico (57 mg, 1,51 mmol) a una solución de la enona 2a en MeOH (3,1 ml) a 0°C. Después de 4 h se eliminó el disolvente en vacío y el residuo se repartió entre solución acuosa saturada de cloruro amónico y CH₂Cl₂. Se separó la porción orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 3:2 dio 500 mg (50%) del α-alcohol 3a.

Etapa 3: Preparación del éster alílico (4a)

Se añadió hidróxido de litio (3,5 ml de una solución 0,5 N en H₂O, 1,74 mmol) a una solución del éster 3a (500 mg, 0,76 mmol) en THF (7,0 ml) a 23°C. Después de 16 h se acidificó con HCl 1 N la mezcla de reacción y se sometió a

extracción con EtOAc. La porción orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (gel de sílice, EtOAc al 100%) obteniéndose 339 mg (70%) del correspondiente ácido libre.

- 5 Una solución del ácido en acetona (1,1 ml) se trató con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,24 ml, 1,57 mmol) y seguidamente con bromuro de alilo (0,23 ml, 2,62 mmol) y se agitó a 23°C durante 16 h. Se eliminó el disolvente en vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La porción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en vacío. La purificación por cromatografía rápida en columna dio 293 mg (81%) del éster de alilo 4a.

Etapa 4: Preparación de bis-TBDMS éter (5a)

- 10 Se calentó a 40°C durante 16 h una solución del bis-THP éter (4a) (293 mg, 0,43 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (129 mg, 0,51 mmol) en MeOH (0,85 ml). Se eliminó el disolvente en vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y luego se lavó con HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La porción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. La purificación por cromatografía rápida en columna (gel de sílice, EtOAc al 100%) dio 217 mg (98%) del correspondiente trihidroxiéster.
- 15 Una solución del trihidroxiéster, TBDMSCI (129 mg, 0,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (12,8 mg, 0,10 mmol) y Et₃N (0,18 ml, 1,25 mmol) en CH₂Cl₂ (0,84 ml) se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La porción orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró en vacío. La purificación por cromatografía rápida en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 4:1) dio 176 mg (57%) del bis-TBDMS éter (5a).

20 *Etapa 5: Oxidación y desprotección de (5a)*

- Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (4,2 mg, 0,012 mmol) a una mezcla de alcohol 5a (178 mg, 0,24 mmol), N-óxido de 4-metilmorfolina (42 mg, 0,36 mmol) y tamices 4A triturados (10 mg) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a 23°C. Después de 4 h se concentró en vacío la mezcla de reacción y el residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 4:1), obteniéndose 160 mg (90%) del correspondiente 9-ceto éster.
- 25 El 9-ceto éster se desprotegió con fluoruro de hidrógeno-piridina (0,23 ml) en CH₃CN (7,2 ml) durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ y se sometió a extracción con EtOAc. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 3:1), obteniéndose 94 mg (85%) del éster de alilo 6a .

Ejemplo 2

- 30 Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-2-[(E)-(S)-5-(3-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil]-hept-5-enoico (7a)

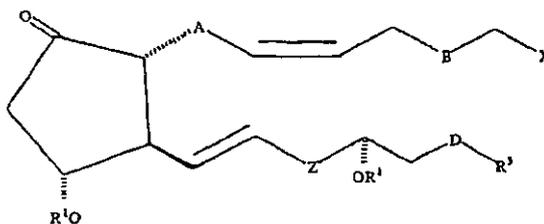
- 35 Se añadió pirrolidina (15 ml, 0,178 mmol) a una solución del éster de alilo 7a (48 mg, 0,089 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10,3 mg, 0,009 mmol) en CH₂Cl₂ (0,2 ml) a 23°C. Después de 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N y luego salmuera. La porción orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) dio 10 mg (24%) del compuesto del título.

- 40 También se miden los efectos de los compuestos de esta invención sobre la presión intraocular. Los compuestos se preparan a las mismas concentraciones mencionadas en un vehículo que comprende 0,1% de polisorbato 80 y base Tris 10 mM. Se tratan los perros administrando 25 µl a la superficie ocular; el ojo del otro lado recibió vehículo como control. La presión intraocular se mide por pneumatonometría de aplanamiento. La presión intraocular del perro se mide inmediatamente antes de la administración del fármaco y 6 horas después.

Se examinan los compuestos 6(a) y 7(a) y muestran un efecto hipotensivo ocular pronunciado en perros y macacos glaucomatosos, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general III



en la que Z representa un enlace covalente,

- 5 en la que D es CH₂,
 en la que X es CO₂ (R se selecciona entre el grupo constituido por H, metilo, 1-propilo y n-propenilo),
 en la que A y B son CH₂;
 en la que R¹ es H y
 en la que R³ es benzo[b]tifenilo, 3-clorobenzo[b]tifenilo o naftilo.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es H o propenilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el mencionado compuesto se selecciona entre el grupo constituido por
- 15 Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-(3-clorobenzo[b]tiefen-2-il)-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6a)
- 15 Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-(3-clorobenzo[b]tiefen-2-il)-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (7a)
- Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-benzo[b]tiefen-2-il-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6b)
- 20 Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-2-[(E)-(S)-5-benzo[b]tiefen-2-il-3-hidroxipent-1-enil]-3-hidroxi-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (7b)
- Éster alílico del ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-hidroxi-2-((E)-(S)-3-hidroxipent-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (6c)
- Ácido (Z)-7-((1R,2R,3R)-3-hidroxi-2-((E)-(S)-3-hidroxipent-5-naftalen-2-il-pent-1-enil)-5-oxociclopentil)hept-5-enoico (7c).
- 25 4. Una solución oftálmica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto definido en la reivindicación 1.
5. Un producto farmacéutico que comprende un recipiente adaptado para dispensar su contenido en forma dosificada, y una solución oftálmica de acuerdo con la reivindicación 4 en el mencionado recipiente.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso como medicamento.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 para uso en un procedimiento de tratamiento de la hipertensión ocular o el glaucoma.

