

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 377**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/76** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05749871 .9**
- 96 Fecha de presentación: **16.05.2005**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1761495**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **Análogos de piperidinilprostaglandina como agentes hipotensores oculares**

30 Prioridad:  
**04.06.2004 US 577361 P**

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 CA 92612, US**

72 Inventor/es:  
**OLD, David, W. y  
DINH, Danny, T.**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

**ES 2 381 377 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

Análogos de piperidinilprostaglandina como agentes hipotensores oculares

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que son útiles como agentes terapéuticos. Entre otros usos potenciales, estos compuestos se cree que tienen propiedades que son características de las prostaglandinas.

**Antecedentes de la invención****Descripción de la técnica relacionada**

10 Los agentes hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de una serie de diversas afecciones hipertensivas oculares, tales como episodios hipertensivos oculares postquirúrgicos y post-trabeculectomía láser, glaucoma y como auxiliares prequirúrgicos.

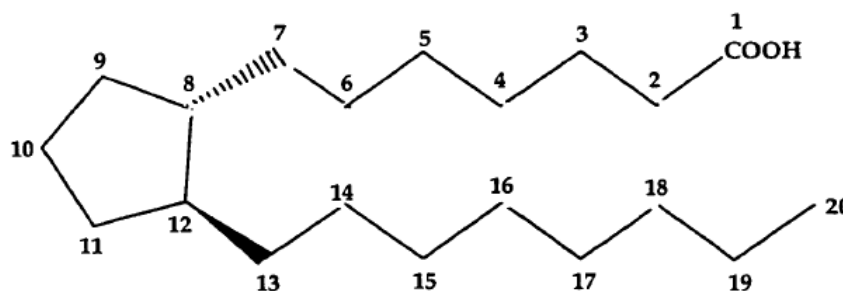
El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por una presión intraocular aumentada. Basándose en su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o con cierre de ángulo agudo o crónico. El glaucoma secundario es el resultado de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o catarata agrandada.

15 Las causas subyacentes del glaucoma primario no son todavía conocidas. La tensión intraocular aumentada es debida a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma con cierre de ángulo agudo o crónico, la cámara anterior es superficial, el ángulo de filtración está estrechado y el iris puede obstruir la malla trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar a la raíz del iris hacia delante contra el ángulo, y puede producir el bloqueo pupilar y precipitar por tanto un ataque agudo. Los ojos con ángulos de cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma con cierre de ángulo agudos de diversos grados de gravedad.

25 El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior hasta la cámara anterior, y posteriormente al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede evitar el escape acuoso causando la sinequia posterior completa con iris abombado, y puede obstruir el canal de drenaje con exudados. Son otras causas comunes tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo ocular, procedimientos quirúrgicos y hemorragia intraocular.

30 Considerando conjuntamente todos los tipos, el glaucoma aparece en aproximadamente un 2% de todas las personas de más de 40 años de edad y puede ser asintomático durante años antes de progresar hasta una pérdida rápida de visión. En casos en que no está indicada la cirugía, los antagonistas tópicos de  $\beta$ -adrenorreceptores han sido tradicionalmente los fármacos de elección para tratar el glaucoma.

35 Se ha reseñado que ciertos eicosanoides y sus derivados poseen actividad hipotensiva ocular, y se han recomendado para uso en la gestión del glaucoma. Los eicosanoides y derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas pueden describirse como derivados de ácido prostanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:



40 Son conocidos diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y los sustituyentes portados en el anillo alicíclico del esqueleto de ácido prostanoico. Una clasificación adicional se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicados por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo, prostaglandina  $E_1$  ( $PGE_1$ ), prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ )] y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico, indicada por  $\alpha$  o  $\beta$  [por ejemplo, prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\beta}$ )].

45 Las prostaglandinas se consideraron anteriormente como potentes hipertensores oculares, sin embargo, las evidencias acumuladas en la última década muestran que algunas prostaglandinas son agentes hipotensores oculares altamente eficaces y son adecuadas idealmente para la gestión médica a largo plazo del glaucoma (véanse, por ejemplo, Bito, L.Z. "Biological Protection with Prostaglandins", Cohen, M.M., ed., Boca Raton, Fla, CRC

Press Inc., 1985, pág. 231-252 y Bito, L.Z., "Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas" Drance, S.M. y Neufeld, A.H. eds., Nueva York, Grune & Stratton, 1984, pág. 477-505. Dichas prostaglandinas incluyen  $\text{PGF}_{2\alpha}$ ,  $\text{PGF}_{1\alpha}$ ,  $\text{PGE}_2$  y ciertos ésteres solubles en lípidos tales como ésteres alquílicos  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ , por ejemplo éster 1-isopropílico, de dichos compuestos.

- 5 Aunque el mecanismo preciso no es todavía conocido, los resultados experimentales indican que la reducción de la presión intraocular inducida por prostaglandina es el resultado de un flujo de salida uveoesclerótico aumentado [Nilsson *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (supl), 284 (1987)].

10 Se ha mostrado que el éster isopropílico de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  tiene una potencia hipotensiva significativamente mayor que el compuesto original, presuntamente como resultado de su penetración más eficaz a través de la córnea. En 1987, se describió este compuesto como "el agente hipotensor ocular más potente jamás reseñado" [véanse, por ejemplo, Bito, L.Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987) y Siebold *et al.*, Prodrug 5 3 (1989)].

15 Aunque que las prostaglandinas parecen estar desprovistas de efectos secundarios intraoculares significativos, se han asociado consistentemente hiperemia superficial ocular (conjuntival) y sensación de cuerpo extraño con el uso ocular tópico de dichos compuestos, en particular  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y sus profármacos, por ejemplo su éster 1-isopropílico, en seres humanos. Los potenciales clínicos de las prostaglandinas en la gestión de afecciones asociadas con una presión ocular aumentada, por ejemplo glaucoma, están limitados en gran medida por estos efectos secundarios.

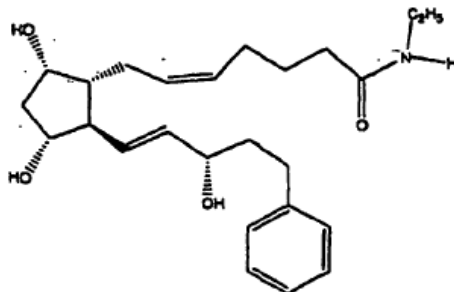
20 En una serie de patentes de Estados Unidos asignadas a Allergan, Inc., se dan a conocer ésteres de prostaglandina con actividad hipotensiva ocular aumentada acompañada de efectos secundarios nulos o sustancialmente reducidos. Son algunos ejemplos representativos la patente de EE.UU. n° 5.446.041, la patente de EE.UU. n° 4.994.274, la patente de EE.UU. n° 5.028.624 y la patente de EE.UU. n° 5.034.413.

25 La patente de EE.UU. n° 5.688.819, transferida legalmente a Allergan, Inc., da a conocer compuestos conocidos como prostamidas. Las prostamidas se distinguen de las prostaglandinas en que el oxígeno que está unido al grupo carbonilo está reemplazado por un sustituyente portador de nitrógeno. Los especialistas en la materia reconocerán fácilmente que este reemplazo altera significativamente varias propiedades electrónicas y estéricas de un rasgo estructural importante de la molécula biológica. Significativamente, se cree habitualmente en la materia que la resonancia entre el par desapareado del nitrógeno y el enlace  $\pi$  del carbonilo es significativamente mayor que la resonancia entre el grupo carbonilo y el par desapareado del oxígeno en un éster carboxílico o un ácido carboxílico. Esta creencia está apoyada por la observación experimental bien establecida de que el átomo de nitrógeno en una amida es plano, en contraposición a la geometría piramidal de una amina. Por tanto, la creencia aceptada habitualmente en la materia es que el átomo de nitrógeno de una amina está hibridado en  $\text{sp}^3$ , mientras que el átomo de nitrógeno de una amida está hibridado en  $\text{sp}^2$ , con los electrones unidos ocupando los orbitales híbridos  $\text{sp}^2$  y el par de electrones no unidos ocupando un orbital p para permitir la conjugación con el sistema  $\pi$  del carbonilo. En contraposición, la hibridación, unión y geometría de los electrones del átomo de oxígeno en agua y alcoholes son muy similares a las de los ácidos carboxílicos o ésteres carboxílicos.

35 La resonancia aumentada entre el nitrógeno y el grupo carbonilo en la amida confiere varias propiedades únicas a la molécula. En primer lugar, es bien conocido en la materia que la hidrólisis de amidas es al menos dos órdenes de magnitud más lenta que la hidrólisis de ésteres (véase, por ejemplo, Francis A. Carey, "Organic Chemistry", Nueva York: McGraw-Hill Book Company, 1987, pág. 779). Por tanto, la hidrólisis de amidas *in vivo* se retarda en tal medida que no puede considerarse que una prostamida sea un profármaco de una prostaglandina. En segundo lugar, la resonancia aumentada aumenta significativamente la barrera de rotación alrededor del enlace sigma de nitrógeno-carbonilo respecto a la barrera rotacional análoga asociada con ésteres y ácidos carboxílicos. Por tanto, una prostamida tiene un grupo rígido estable estéricamente significativo que reemplaza al átomo de oxígeno de la prostaglandina. Esta diferencia estérica significativa tendrá un efecto significativo en la unión con una serie de sitios receptores, puesto que la geometría es importante para muchos sitios receptores. Puesto que el grupo ácido carboxílico de una prostaglandina es un grupo ionizable polar con cuatro pares de electrones potenciales receptores de enlace de hidrógeno, y en el caso del ácido protonado, un potencial donante de enlace de hidrógeno, es razonable para un especialista en la materia creer que este grupo funcional será importante para la unión de la molécula con una serie de receptores. Se deduce que cambiar las propiedades de resonancia, la hibridación de los electrones de unión y no de unión, la geometría del átomo de nitrógeno, el número de sitios de unión a hidrógeno disponibles y la electronegatividad del nitrógeno respecto al oxígeno conferirá propiedades biológicas significativamente diferentes a las prostamidas respecto a las prostaglandinas.

55 Recientemente, se está volviendo más comúnmente aceptado en la materia que las amidas tienen propiedades distintas frente a los ácidos carboxílicos. Por ejemplo, se ha mostrado que la anandamida, una amida común del ácido araquidónico, tiene una actividad biológica significativa que el ácido araquidónico no tiene. Se han realizado también otros trabajos que muestran que las amidas tienen una actividad distinta en comparación con el ácido carboxílico, lo que ha causado que algunos especialistas hayan clasificado a las amidas de ácidos grasos como "una nueva familia de lípidos biológicamente activos" (Bezuglov, *et al.*, "Synthesis and Biological Evaluation of Novel Amides of Polyunsaturated Fatty Acids with Dopamine", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001), 447-449).

Se ha mostrado que las prostamidas pueden tener efectos notables sobre el músculo liso y que son potentes agentes hipotensores oculares. Adicionalmente, las prostamidas pueden causar una hiperemia superficial ocular significativamente menor que las prostaglandinas. Una prostamida ejemplar de estos efectos es bimatoprost, que se comercializa por Allergan, Inc. con el nombre comercial Lumigan® y que tiene la estructura mostrada a continuación.



5

Aunque los compuestos de prostamida tienen actividad que es distinta de las prostaglandinas, tienen muchos rasgos estructurales similares. Aún sin pretender ligarse a teoría alguna, se cree que la similitud estructural surge debido a que las prostamidas se biosintetizan a partir de *N*-araquidoniletanolamida, mientras que las prostaglandinas se biosintetizan a partir del estructuralmente relacionado ácido araquidónico. Por tanto, tienen rasgos estructurales similares, pero desempeñan papeles fisiológicamente distintos debido a las diferencias únicas entre los grupos funcionales amida y ácido o éster señaladas anteriormente. Por ejemplo, se cree que las dos clases de compuestos son activas en distintos receptores. Por tanto, se cree que los receptores de prostamida y prostaglandina reconocer una geometría similar en términos del anillo básico y la cadena  $\alpha$  y  $\omega$ , o análogos de las mismas, pero distinguen selectivamente entre compuestos de prostaglandina y prostamida basándose en la sustitución del nitrógeno u oxígeno en el grupo carbonilo.

10

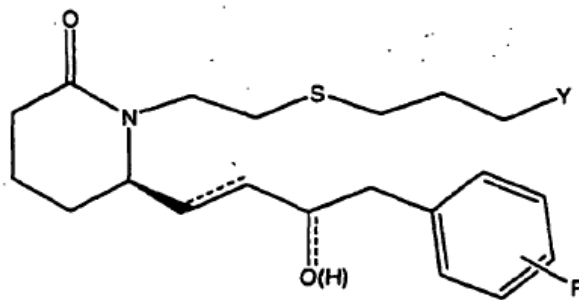
15

La solicitud de patente WO 03/097596 A se refiere a análogos de 8-azaprostaglandina como hipotensores oculares. Se reivindica un procedimiento para tratar hipertensión ocular en el documento WO 03/047513 A, en el que se usa un agonista del subtipo EP4 de receptores E2 de prostaglandina.

#### Breve descripción de la invención

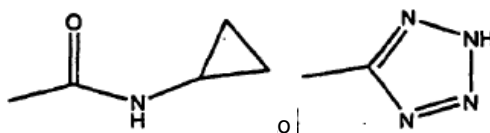
Se da a conocer en la presente memoria un compuesto de fórmula general:

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la línea de puntos indica la presencia o ausencia de un enlace y (H) representa un átomo de hidrógeno que está presente si es necesario para dicho enlace; Y es  $\text{CO}_2\text{H}$  o un éster del mismo,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONMe}_2$ ,  $\text{CONHMe}$ ,  $\text{CONHEt}$ ,  $\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,

25



y R es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , halógeno,  $\text{CO}_2\text{H}$ , OH, COH,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{COCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN o  $\text{CF}_3$ .

El compuesto anteriormente mencionado se usa para tratar o prevenir glaucoma o hipertensión intraocular.

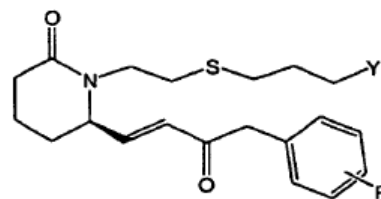
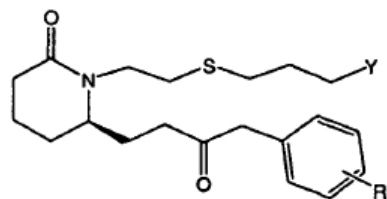
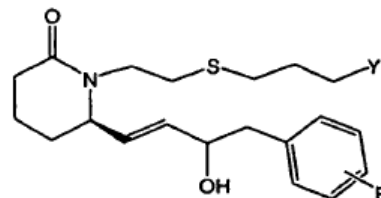
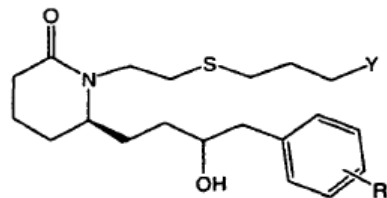
#### Breve descripción de las figuras

Las Figuras 1 y 2 ilustran un procedimiento de preparación de los compuestos dados a conocer en la presente memoria.

30

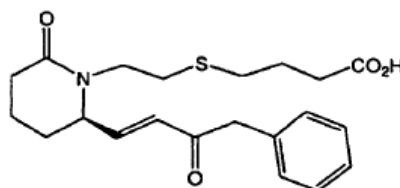
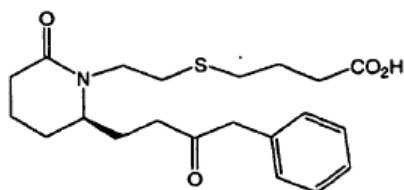
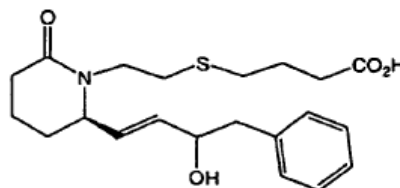
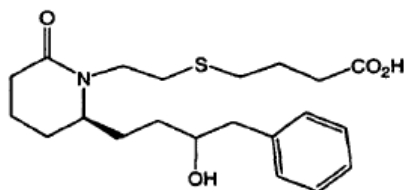
**Descripción detallada de la invención**

En las estructuras expuestas en la presente memoria, una línea de puntos indica la presencia o ausencia de un enlace. Por tanto, aún sin pretender ser limitante, son posibles los compuestos mostrados a continuación.



- 5 Las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos son también considerados útiles.

Adicionalmente, se contemplan los siguientes compuestos o derivados de los mismos, o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos o derivados.



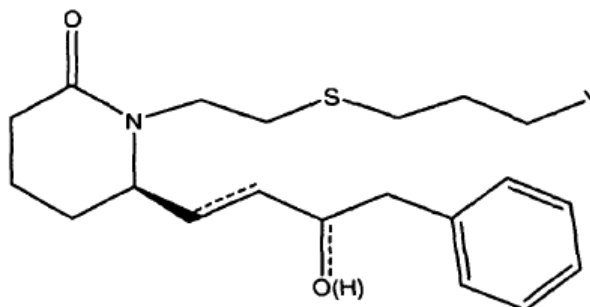
- 10 La frase “un (H) representa un átomo de hidrógeno que está presente si es necesario para dicho enlace” pretende indicar que, en el caso de que un enlace indicado por una línea de puntos no esté presente, el hidrógeno estará presente para completar un resto C-OH, como en algunas de las estructuras anteriores. Como alternativa, si una línea de puntos indica un enlace que es parte de un resto C=O, no está presente el hidrógeno.

- 15 Un especialista en la materia comprenderá el significado de la estereoquímica asociada a los rasgos estructurales de cuña de trazos/cuña rellena. Por ejemplo, un libro de texto de introducción a la química orgánica (Francis A. Carey, “Organic Chemistry”, Nueva York: McGraw-Hill Book Company 1987, pág. 63) afirma que “una cuña indica un enlace que sale del plano del papel hacia el lector” y la cuña de trazos, indicada como una “línea de puntos”, “representa un enlace que se aleja del lector”.

- 20 “Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” designa cualquier hidrocarburo que tenga 1-4 átomos de carbono y solo enlaces sencillos, tanto lineales, ramificados o cíclicos como una combinación de los mismos. Por tanto, aún sin pretender ser limitante, son alquilo “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metilciclopropilo y similares.

- 25 “Alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” designa un resto que tiene el O ligado directamente con la parte restante de la molécula y con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Por tanto, aún sin pretender ser limitante, son alcoxilo “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-n-butilo, -O-isobutilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-ciclopropilo, -O-ciclobutilo, -O-metilciclopropilo y similares.

Aún sin pretender limitar el alcance de la invención en modo alguno, algunos compuestos comprenden



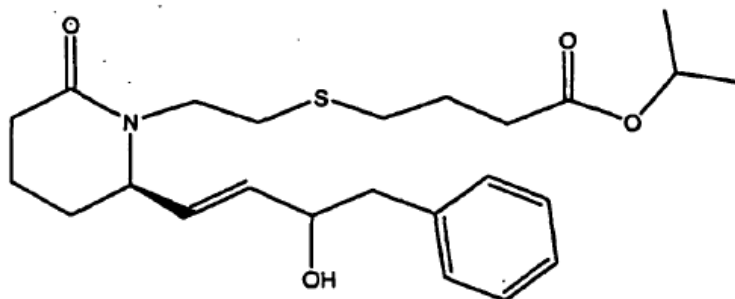
o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto original y que no confiera ningún efecto dañino o indeseado adicional al sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra en comparación con el compuesto original. Una sal farmacéuticamente aceptable designa también cualquier sal que pueda formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que pueda convertirse en un ácido o sal.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de grupos funcionales ácidos pueden derivar de bases orgánicas o inorgánicas. La sal puede comprender un ión monovalente o polivalente. Son de interés particular los iones inorgánicos litio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales orgánicas pueden estar constituidas por amidas, particularmente sales de amonio tales como monoalquilaminas, dialquilaminas y trialquilaminas o etanolaminas. Las sales pueden formarse también con cafeína, trometamina y moléculas similares. El ácido clorhídrico o algunos otros ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formar una sal con un compuesto que incluya un grupo básico, tal como una amina o anillo de piridina.

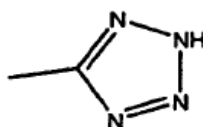
20 Un "profármaco" es un compuesto que se convierte en un compuesto terapéuticamente activo después de la administración, y el término debería interpretarse en la presente memoria tan ampliamente como se entiende en general en la materia. Aún sin pretender limitar el alcance de la invención, la conversión puede ocurrir mediante hidrólisis de un grupo éster o algún otro grupo biológicamente lábil. Se contemplan específicamente los profármacos de éster de los compuestos dados a conocer en la presente memoria. Un éster puede derivar de un ácido carboxílico de C1 (concretamente, el ácido carboxílico terminal de una prostaglandina natural), o un éster puede derivar de un grupo funcional ácido carboxílico de otra parte de la molécula, tal como de un anillo de fenilo. Aún sin pretender ser limitante, un éster puede ser un éster alquílico, éster arílico o éster heteroarílico. El término alquilo tiene el significado entendido en general por los especialistas en la materia y designa restos alquilo lineales, ramificados o cíclicos. Los ésteres alquílicos C<sub>1-6</sub> son particularmente útiles, en los que la parte alquilo del éster tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *isob*utilo, *terc*-butilo, isómeros de pentilo, isómeros de hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y combinaciones de los mismos que tienen 1-6 átomos de carbono, etc.

Aún sin pretender ser limitante, un ejemplo de un profármaco consiste en

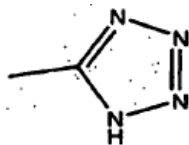


30

El grupo tetrazol



tiene dos formas tautoméricas que pueden interconvertirse rápidamente en medios acuosos o biológicos, y son por tanto equivalentes entre sí. Se muestra a continuación el tautómero del tetrazol mostrado anteriormente.

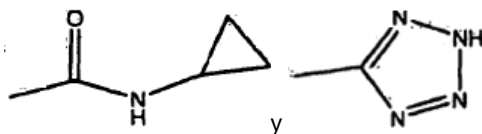


5 Con los fines dados a conocer en la presente memoria, deberían considerarse equivalentes a todos los efectos todas las formas tautoméricas.

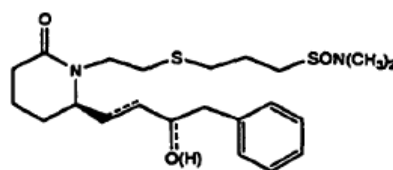
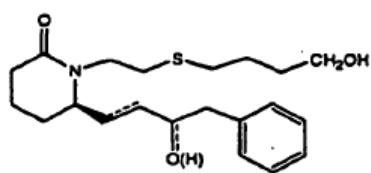
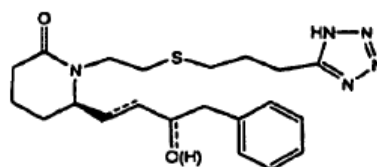
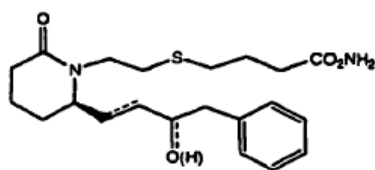
Al hacer referencia a un derivado y a las alteraciones de una estructura, debería destacarse que realizar alteraciones y formar derivados es un ejercicio estrictamente mental usado para definir un conjunto de compuestos químicos, y no tiene nada que ver con si dicha alteración puede llevarse a cabo realmente en el laboratorio, o si un derivado puede prepararse mediante una alteración descrita. Sin embargo, tanto si el derivado puede prepararse mediante cualquier alteración designada como si no, las diferencias entre los derivados y la estructura anteriormente mencionada son tales que un especialista en la materia podría preparar los derivados dados a conocer en la presente memoria usando procedimientos rutinarios conocidos en la materia sin experimentación indebida. Una alteración incluye convertir un CO<sub>2</sub>H en un resto seleccionado del grupo consistente en CONMe<sub>2</sub>, CONHMe, CONHEt, CON(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), CH<sub>2</sub>OH, P(O)(OH)<sub>2</sub>, CONHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>),

10

15

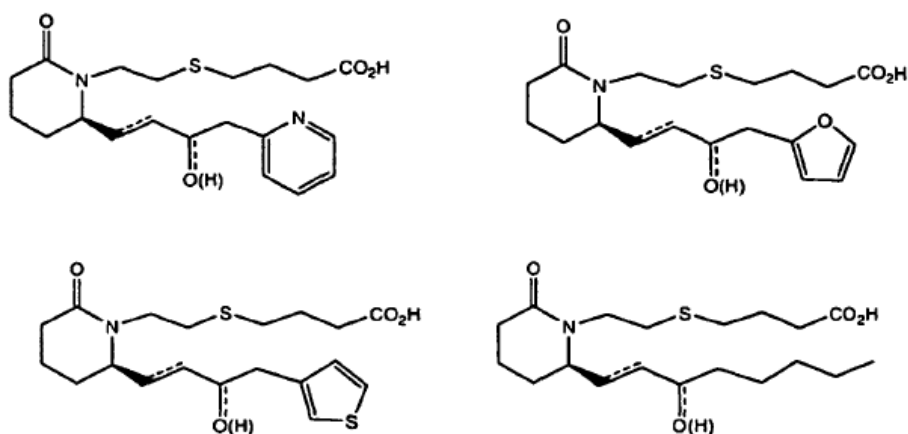


tales como en los ejemplos siguientes.



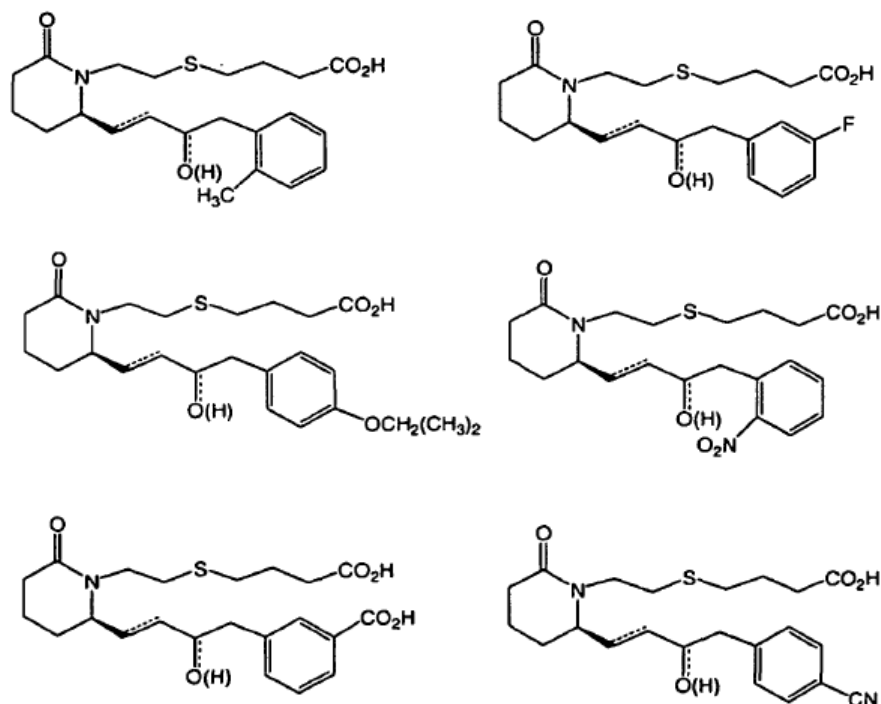
Se contemplan también las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

20 Otra alteración consiste en convertir un resto fenilo en un resto piridinilo, furilo, tienilo o n-butilo, tal como en los ejemplos siguientes.



Se contemplan también las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Otra alteración consiste en añadir un sustituyente que comprende de 1 a 3 átomos distintos de hidrógeno a un anillo aromático o heteroaromático, como en los ejemplos siguientes.



Se contemplan también las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Aún sin pretender limitar el alcance de la invención, los siguientes son ejemplos de compuestos útiles: éster metílico del ácido 4-{2-[(*R*)-2-((*E*)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etil sulfanil}butírico y ácido 4-{2-[(*R*)-2-((*E*)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etil sulfanil}butírico.

Los compuestos dados a conocer en la presente memoria son útiles para la prevención o el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en mamíferos, o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

Los especialistas en la materia entenderán fácilmente que, para la administración o fabricación de medicamentos, los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos por sí mismos en la materia. Específicamente, puede confeccionarse un fármaco para administrar sistémicamente en forma de polvo, píldora, comprimido o similar, o en forma de una solución, emulsión, suspensión, aerosol, jarabe o elixir adecuado para administración oral o parenteral o inhalación.

Para las formas de dosificación o medicamentos sólidos, los portadores sólidos no tóxicos incluyen, pero sin limitación, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, polialquilenglicoles, talco, celulosa,



glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio con pureza farmacéutica. Las formas de dosificación sólidas pueden estar no recubiertas o pueden estar recubiertas por técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardante temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden estar también recubiertos mediante la técnica descrita en las patentes de EE.UU. nº 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Las formas de dosificación líquidas administrables farmacéuticamente pueden comprender, por ejemplo, una solución o suspensión de uno o más de los compuestos actualmente útiles y coadyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, formando por tanto una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica para administrar puede contener también cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares. Son ejemplos típicos de dichos agentes auxiliares acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, etc. Los procedimientos reales de preparación de dichas formas de dosificación son conocidos o resultarán evidentes para los especialistas en la materia, por ejemplo, véase "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, Pa., 16ª edición, 1980. La composición de la formulación para administrar contiene, en cualquier caso, una cantidad de uno o más de los compuestos actualmente útiles en una cantidad eficaz para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

La administración parenteral se caracteriza generalmente por inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa. Pueden prepararse inyectables de formas convencionales, como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol y similares. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas inyectables para administrar pueden contener también cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares.

La cantidad de compuesto o compuestos actualmente útiles administrada depende, por supuesto, del efecto o efectos terapéuticos deseados, del mamífero específico que se esté tratando, de la gravedad y naturaleza de la afección del mamífero, del modo de administración, de la potencia y farmacodinámica del compuesto o compuestos particulares empleados y del criterio del médico a cargo. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos actualmente útiles está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Se formula una composición líquida pretendida para uso oftálmico tópico de tal modo que pueda administrarse por vía tópica al ojo. Debería maximizarse la comodidad lo más posible, aunque a veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) puedan requerir una comodidad menos que óptima. En el caso de que no pueda maximizarse la comodidad, el líquido debería formularse de tal modo que el líquido fuera tolerable por el paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable debería estar envasado para un solo uso o contener un conservante para evitar la contaminación en múltiples usos.

Para aplicación oftálmica, se preparan a menudo soluciones o medicamentos usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas deberían mantenerse preferiblemente a un pH cómodo con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones pueden contener también conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales farmacéuticamente aceptables.

Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Es un tensioactivo útil, por ejemplo, Tween 80. Igualmente, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero sin limitación, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Puede añadirse ajustadores de la tonicidad si es necesario o conveniente. Incluyen, pero sin limitación, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina o cualquier otro ajustador de la tonicidad oftálmicamente adecuado.

Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH a condición de que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

De forma similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para uso en la presente invención incluye, pero sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Es un agente quelante útil el edetato de disodio, aunque pueden usarse también otros agentes quelantes en lugar de o además del mismo.

Los ingredientes se usan habitualmente en las siguientes cantidades:

Ingrediente	Cantidad (% p/v)
Ingrediente activo	Aproximadamente 0,001-5
Conservante	0-0,10
Vehículo	0-40
Ajustador de la tonicidad	1-10
Tampón	0,01-10
Ajustador del pH	c.s. pH 4,5-7,5
Antioxidante	Lo necesario
Tensioactivo	Lo necesario
Agua purificada	Lo necesario para completar 100%

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc. que contienen el compuesto dado a conocer en la presente memoria. Las formulaciones tópicas pueden comprender generalmente un portador, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente farmacéuticos.

5 La dosis real de compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico y de la afección que se vaya a tratar; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del especialista en la materia.

### Ejemplo 1

#### Éster metílico del ácido 4-[2-[(R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etilsulfanil]butírico

Etapa 1. Éster dietílico del ácido (R)-2-[2-(3-metoxicarbonilpropilsulfanil)etilamino]hexanodioico

10 Se agitó una mezcla de carbonato de cesio (2,71 g, 8,32 mmol) y DMF y agua (10:1, 20 ml) a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir por cánula una solución de éster dietílico del ácido (R)-2-aminohexanodioico (preparada a partir de ácido D- $\alpha$ -aminoadípico según Huang, *et al.*, *Synth. Commun.* 1989, 19, 3485-3496, 1,80 g, 8,28 mmol) en DMF y agua (10:1, 2 ml). Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadieron yoduro de potasio (276 mg, 1,66 mmol) seguido de éster metílico del ácido 4-(2-cloroetilsulfanil)butírico (preparado según el documento PCT 03/007941, 1,63 g, 8,29 mmol) en DMF y agua (10:1, 5 ml). Después de 23 h a temperatura ambiente, se calentó a 90°C la mezcla de reacción. Después de 2,5 h a 90°C, se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml). Se extrajo la mezcla con AcOEt (3 x 75 ml) y se lavaron los extractos combinados con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secaron después (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10% → 40% de AcOEt/hexano, gradiente) dos veces proporcionó 893 mg (29%) de éster dietílico del ácido (R)-2-[2-(3-metoxicarbonilpropilsulfanil)etilamino]hexanodioico.

Etapa 2. Éster etílico del ácido (R)-1-[2-(3-metoxicarbonilpropilsulfanil)etil]-6-oxopiperidin-2-carboxílico

25 Se calentó a 100°C durante 18 h éster dietílico del ácido (R)-2-[2-(3-metoxicarbonilpropilsulfanil)etilamino]hexanodioico (890 mg, 2,36 mmol). Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, el análisis de TLC y RMN-<sup>1</sup>H no mostró que hubiera ocurrido reacción. Se calentó entonces la reacción a 180°C. Después de 18 h, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (25% de AcOEt/hexano → AcOEt, gradiente) proporcionó 163 mg (21%) de éster etílico del ácido (R)-1-[2-(3-metoxicarbonilpropilsulfanil)etil]-6-oxopiperidin-2-carboxílico.

Etapa 3. Éster metílico del ácido 4-[2-((R)-2-hidroximetil-6-oxopiperidin-1-il)etilsulfanil]butírico

30 Se añadió lentamente borohidruro de litio (2,0 M en THF, 0,25 ml, 0,50 mmol) a una disolución de éster etílico del ácido (R)-1-[2-(3-metoxicarbonilpropilsulfanil)etil]-6-oxopiperidin-2-carboxílico (160 mg, 0,48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) a -40°C. Después de 4,5 h a -40°C, se inactivó la reacción mediante la adición de unas pocas gotas de HCl acuoso (6 N) hasta que paró el desprendimiento de gas. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido, se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 2% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) proporcionó 33 mg (~23%) de una mezcla inseparable del producto deseado éster metílico del ácido 4-[2-((R)-2-hidroximetil-6-oxopiperidin-1-il)etilsulfanil]butírico y el producto indeseado éster etílico del ácido (R)-1-[2-(4-hidroxibutilsulfanil)etil]-6-oxopiperidin-2-carboxílico.

Etapa 4. Éster metílico del ácido 4-[2-((R)-2-formil-6-oxopiperidin-1-il)etilsulfanil]butírico

Se añadieron secuencialmente clorhidrato de 1-(3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 63 mg, 0,33 mmol) y DMSO (31  $\mu$ l, 0,44 mmol) a una solución de la mezcla de alcoholes de la etapa 3 anterior (30 mg–0,10 mmol) en benceno (1,5 ml) a 0°C. Después de 10 min a 0°C, se añadió trifluoroacetato de piridinio (23 mg, 0,12 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se decantó la solución del residuo oleoso y se lavó el residuo con benceno (3 x 2 ml). Se concentraron las fases de benceno combinadas a vacío, proporcionando una mezcla bruta del producto deseado éster metílico del ácido 4-[2-((R)-2-formil-6-oxopiperidin-1-il)etil]sulfanil]butírico y éster etílico del ácido (R)-6-oxo-1-[2-(4-oxobutilsulfanil)etil]piperidin-2-carboxílico indeseado.

Etapa 5. Éster metílico del ácido 4-{2-[(R)-2-oxo-6-((E)-3-oxo-4-fenilbut-1-enil)piperidin-1-il]etil]sulfanil}butírico

- 10 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 4,4 mg, 0,11 mmol) a una solución de fosfonato de 2-oxo-3-fenilpropilo (26,5 mg, 0,11 mmol) en THF (0,7 ml) a 0°C. Después de 1 h a 0°C, se añadió la mezcla de aldehídos de la etapa 4 anterior (~0,10 mmol) en THF (0,5 ml) por cánula. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, se inactivó la reacción con ácido acético acuoso (al 50%, 5 ml) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (10 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (20% → 60% de AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) seguido de cromatografía en capa fina preparativa (sílice, 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionó 6,8 mg (16%) de éster metílico del ácido 4-{2-[(R)-2-oxo-6-((E)-3-oxo-4-fenilbut-1-enil)piperidin-1-il]etil]sulfanil}butírico.

Etapa 6. Éster metílico del ácido 4-{2-[(R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etil]sulfanil}butírico

- 20 Se añadió borohidruro de sodio (1,0 mg, 0,026 mmol), seguido de MeOH (0,1 ml), a una solución de éster metílico del ácido 4-{2-[(R)-2-oxo-6-((E)-3-oxo-4-fenilbut-1-enil)piperidin-1-il]etil]sulfanil}butírico (6,8 mg, 0,017 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 ml) a 0°C. Después de 15 min a 0°C, se inactivó la reacción con HCl acuoso (0,1 M, 4 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 ml). Se secó la fase orgánica combinada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío, proporcionando 6,8 mg (99%) del compuesto del título.

## 25 Ejemplo 2

Ácido 4-{2-[(R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etil]sulfanil}butírico

- 30 Se añadió esterasa de hígado de conejo (134 unidades/mg, 1 mg) a una solución de éster metílico del ácido 4-{2-[(R)-2-((E)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etil]sulfanil}butírico (5,2 mg, 0,013 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml) y tampón fosfato a pH 7,2 (3,0 ml). Después de 24 h, se añadió acetonitrilo (10 ml) y se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad a vacío. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → 5% de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gradiente) proporcionó 4,7 mg (94%) del compuesto del título.

## Ejemplo 3

Puede ensayarse la actividad biológica de los compuestos de la Tabla 1 usando los siguientes procedimientos.

### Unión de radioligando

#### 35 Células que expresan establemente los receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> y FP

- 40 Se lavan con tampón TME células HEK-293 que expresan establemente receptor FP humano o felino o receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub> o EP<sub>4</sub>, se rascan del fondo de los matraces y se homogeneizan durante 30 s usando un Brinkman PT 10/35 Polytron. Se añade tampón TME para conseguir un volumen final de 40 ml en los tubos de centrifuga (la composición del TME es base Tris 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, EDTA 2 M; se añade HCl 10 N para conseguir un pH de 7,4).

- 45 Se centrifuga el homogeneizado celular a 19.000 rpm durante 20 min a 4°C usando un rotor Beckman Ti-60. Se resuspende el sedimento resultante en tampón TME, dando una concentración de proteína final de 1 mg/ml, determinada mediante ensayo Biorad. Se efectúan los ensayos competitivos de unión de radioligando frente a [<sup>3</sup>H]-17-fenil-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  (5 nM) en un volumen de 100  $\mu$ l durante 60 min. Se inician las reacciones de unión añadiendo la fracción de membrana plasmática. Se termina la reacción mediante la adición de 4 ml de tampón Tris-HCl enfriado con hielo y filtración rápida a través de filtros GF/B de fibra de vidrio usando un recolector celular Brandel. Se lavan los filtros 3 veces con tampón enfriado con hielo y se secan en estufa durante 1 hora.

- 50 Se usa [<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub> (actividad específica 180 Ci/mmol) como radioligando para receptores EP. Se emplea [<sup>3</sup>H]-17-fenil-PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  para estudios de unión de receptor FP. Se efectúan estudios de unión que emplean receptores EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> y FP por duplicado en al menos 3 experimentos separados. Se usa un volumen de ensayo de 200  $\mu$ l. Las incubaciones son de 60 min a 25°C, y se terminan mediante la adición de 4 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo, seguido de filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B y tres lavados adicionales de 4 ml en un recolector celular (Brandel). Se efectúan los estudios competitivos usando una concentración final de [<sup>3</sup>H]-PGE<sub>2</sub> 5 nM o [<sup>3</sup>H]-17-

fenil-PGF<sub>2α</sub> 5 nM □ y la unión no específica se determina con PEG<sub>2</sub> no marcada o 17-fenil-PGF<sub>2α</sub>10<sup>-5</sup> M, según el subtipo de receptor estudiado.

PROCEDIMIENTOS PARA ESTUDIOS FLIPR™

(a) CULTIVO CELULAR

5 Se cultivan células HEK-293 (EBNA), que expresan establemente un tipo o subtipo de receptores de prostaglandina humanos recombinantes (receptores de prostaglandina expresados: hDP/Gqs5; hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5; hFP; hIP; hTP) en placas de cultivo de 100 mm en medio DMEM rico en glucosa que contiene un 10% de suero fetal bovino, 1-glutamina 2 mM, geneticina (G418) 250 µg/ml e higromicina B 200 µg/ml como marcadores de selección, y 100 unidades/ml de penicilina G, estreptomycin 100 µg/ml y anfotericina B 0,25 µg/ml.

10 (b) ESTUDIOS DE LA SEÑAL DEL CALCIO EN FLIPR™

15 Se siembran células a una densidad de 5x10<sup>4</sup> células por pocillo en placas Biocoat® de 96 pocillos de fondo transparente, de pared negra y recubiertas con poli-D-lisina (Becton-Dickinson) y se dejan unirse durante una noche en incubadora a 37°C. Se lavan entonces las células dos veces con tampón HBSS-HEPES (solución salina equilibrada de Hanks sin bicarbonato y rojo fenol, HEPES 20 mM, pH 7,4) usando un lavador de placas Denley Cellwash (LabSystems). Después de 45 minutos de carga de tinte en la oscuridad usando el tinte sensible al calcio Fluo-4 AM a una concentración final 2 µM, se lavan las placas cuatro veces con tampón HBSS-HEPES para eliminar el tinte en exceso, dejando 100 µl en cada pocillo. Se reequilibran las placas a 37°C durante unos pocos minutos.

20 Se excitan las células con un láser de argón a 488 nm y se mide la emisión a través de un filtro de emisión de anchura de banda 510-570 nm (FLIPR™, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se añade solución de fármaco en un volumen de 50 µl a cada pocillo para dar la concentración final deseada. Se registra el aumento del pico de intensidad de fluorescencia para cada pocillo. En cada placa, cuatro pocillos sirvieron como controles negativos (tampón HBSS-HEPES) y positivos (agonistas estándares: BW245C (hDP); PGE<sub>2</sub> (hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5); PGF<sub>2α</sub>□(hFP); carbaciclina (hIP); U-46619 (hTP), dependiendo del receptor). Se expresa entonces el cambio de fluorescencia de pico en cada pocillo que contiene fármaco respecto a los controles.

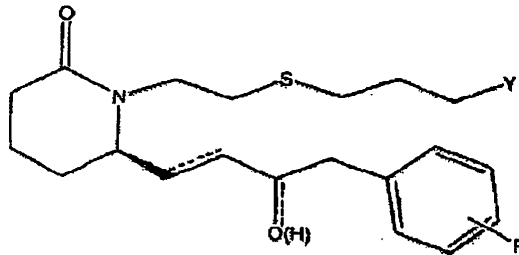
25 Se ensayan los compuestos en un formato de alto rendimiento (HTS) o concentración y respuesta (CoRe). En el formato HTS, se examinan 44 compuestos por placa por duplicado a una concentración de 10<sup>-5</sup> M. Para generar curvas de concentración y respuesta, se ensayan cuatro compuestos por placa por duplicado en un intervalo de concentración entre 10<sup>-5</sup> y 10<sup>-11</sup> M. Se promedian los valores por duplicado. En cualquier formato HTS o CoRe, se ensaya cada compuesto en al menos 3 placas separadas usando células de diferentes pases, dando un n ≥ 3.

30 Los resultados de los estudios de actividad presentados en la tabla demostrarán que los compuestos dados a conocer en la presente memoria tienen actividad característica de prostaglandinas y son por tanto útiles para el tratamiento de glaucoma, hipertensión ocular y otras enfermedades o afecciones relacionadas con la actividad prostaglandina.

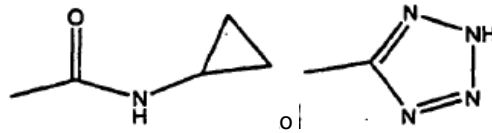
35 La descripción anterior detalla procedimientos específicos y composiciones que pueden emplearse para practicar la presente invención, y representa el mejor modo contemplado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general:



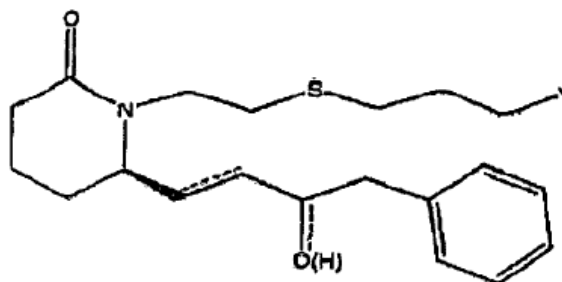
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la línea de puntos indica la presencia o ausencia de un enlace y (H) representa un átomo de hidrógeno que está presente si es necesario para dicho enlace; Y es  $\text{CO}_2\text{H}$  o un éster del mismo,  $\text{CONMe}_2$ ,  $\text{CONHMe}$ ,  $\text{CONHEt}$ ,  $\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $\text{CONHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,



y R es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alcoxilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , halógeno,  $\text{CO}_2\text{H}$ , OH, COH,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{COCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN o  $\text{CF}_3$ .

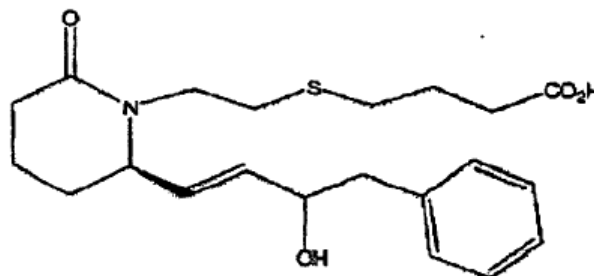
10

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



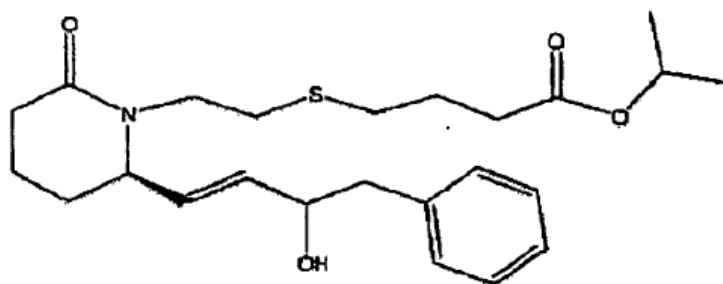
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 2 que es:

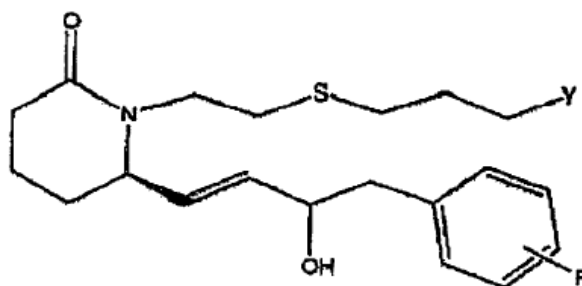


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 2, que es:



5. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es éster metílico del ácido 4-{2-[(*R*)-2-((*E*)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etil sulfanil}butírico, ácido 4-{2-[(*R*)-2-((*E*)-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil)-6-oxopiperidin-1-il]etil sulfanil}butírico, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

10

7. Un compuesto según la reivindicación 1 para tratar o prevenir glaucoma o hipertensión intraocular.

Figura 1

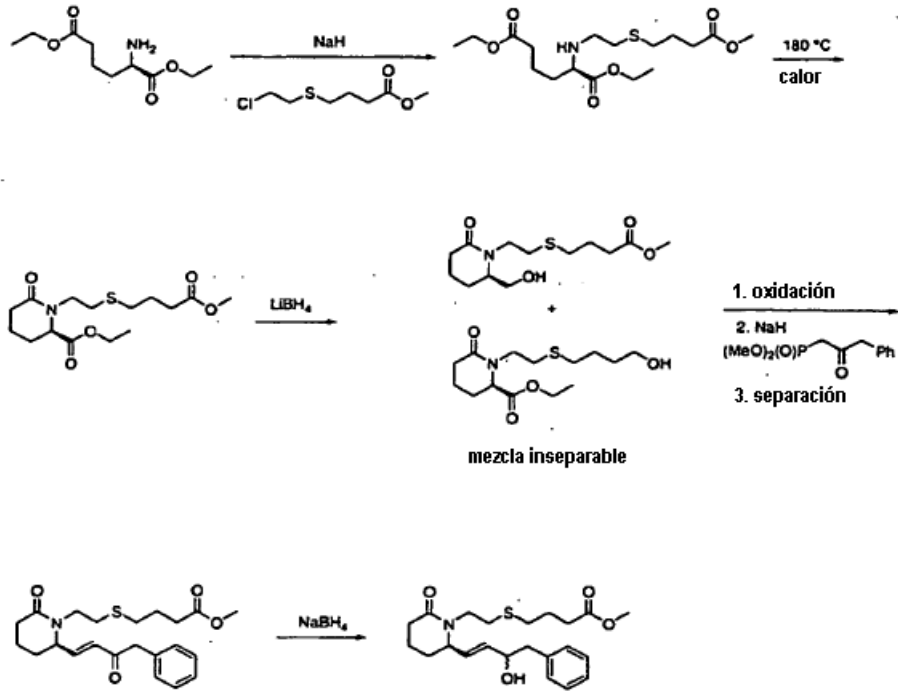


Figura 2

