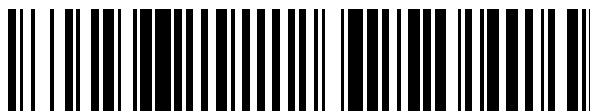


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 764**

51 Int. Cl.:

C07D 207/26 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2003 E 03724322 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1503984**

54 Título: **Análogos de 8-azaprostaglandina como agentes para reducir la presión intraocular**

30 Prioridad:

14.05.2002 US 146224

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

08.05.2013

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CALIFORNIA 92612, US**

72 Inventor/es:

**OLD, DAVID, W.;
DINH, DANNY, THANG y
BURK, ROBERT, M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 402 764 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 8-azaprostaglandina como agentes para reducir la presión intraocular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a análogos de 8-azaprostaglandina útiles como potentes hipotensores oculares que son particularmente adecuados para el tratamiento del glaucoma.

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 de hipertensión ocular, tales como episodios de hipertensión ocular después de trabeculectomía quirúrgica y después de trabeculectomía por láser, glaucoma, y como auxiliares antes de la cirugía.

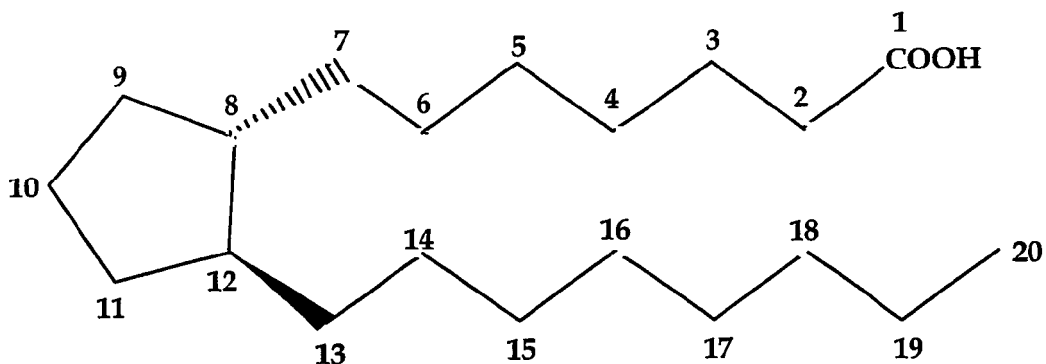
El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un aumento de la presión intraocular. Basándose en su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado agudo o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

15 Las causas subyacentes del glaucoma primario aún no son conocidas. El aumento de la tensión intraocular se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto agudo, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la red trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia adelante contra el ángulo, y puede producir bloqueo de la pupila y, de esta manera, precipitar un ataque agudo. Los ojos con los ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudos de varios grados de gravedad.

20 El glaucoma secundario está producido por cualquier interferencia con el flujo del humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y posteriormente, al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede prevenir la fuga acuosa produciendo sinequia posterior completa en iris abombado, y puede bloquear el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son los tumores intraoculares, cataratas extendidas, oclusión de la vena central de la retina, traumatismo en el ojo, procedimientos quirúrgicos y hemorragia intraocular.

25 Considerando todos los tipos conjuntamente, el glaucoma se produce aproximadamente en el 2% de las personas que tienen más de 40 años y puede ser asintomático durante años antes de progresar hasta una rápida pérdida de visión. En los casos en los que la cirugía no está indicada, tradicionalmente los antagonistas de los b-adrenorreceptores de uso tópico han sido los fármacos de elección para tratar el glaucoma.

30 Se ha descrito que ciertos eicosanoides y sus derivados poseen actividad hipotensora ocular, y su uso se ha recomendado en el tratamiento del glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como las prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanico que tiene la siguiente fórmula estructural:



Se conocen diversos tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y de los sustituyentes que llevan en el

anillo alicíclico del esqueleto de ácido prostanoico. Otra clasificación se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado mediante subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [por ejemplo prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)], y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicado mediante α o β [por ejemplo prostaglandina F_{2 α} (PGF_{2 β})].

5 Las prostaglandinas se consideraron con anterioridad potentes hipertensores oculares, sin embargo, la evidencia acumulada en la última década muestra que algunas prostaglandinas son agentes hipotensores oculares muy eficaces, y que se adaptan idealmente al tratamiento a largo plazo del glaucoma (véase, por ejemplo, Bito, L.Z. Biological Protection with Prostaglandins, Cohen, M.M., ed., Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., 1985, páginas 231-252; y Bito, L.Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance, S.M. and Neufeld, A.H. eds., Nueva York, Grune & Stratton, 1984, páginas 477-505. Tales prostaglandinas incluyen PGF_{2 α} , PGF_{1 α} , PGE₂, y determinados ésteres solubles en lípidos, tales como ésteres de alquilo de C₁ a C₂, por ejemplo éster 1-isopropílico, de tales compuestos.

10 Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto, los resultados experimentales indican que la reducción en la presión intraocular inducida por las prostaglandinas es el resultado de un mayor flujo de salida uveoescleral [Nilsson *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (supl), 284. (1987)].

15 Se ha mostrado que el éster isopropílico de PGF_{2 α} tiene un potencia hipotensora significativamente mayor que el compuesto principal, presumiblemente 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 descrito" [véase, por ejemplo, Bito, L.Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987), y Siebold *et al.*, Prodrug 5 3 (1989)].

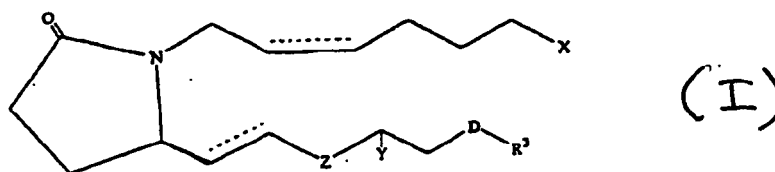
20 Mientras que las prostaglandinas parecen estar desprovistas de efectos secundarios intraoculares significativos, se han asociado sistemáticamente la hiperemia de la superficie ocular (conjuntival) y la sensación de cuerpos extraños con el uso ocular tópico de tales compuestos, en particular de PGF_{2 α} y sus profármacos, por ejemplo, su éster 1-isopropílico, en seres humanos. Los potenciales clínicos de las prostaglandinas en el tratamiento de afecciones asociadas con el aumento de la presión ocular, por ejemplo glaucoma están muy limitados por estos efectos secundarios.

25 En una serie de solicitudes de patente de Estados Unidos, en tramitación junto con la presente, cedidas a Allergan, Inc. se describen ésteres de prostaglandinas con mayor actividad hipotensora ocular acompañada de efectos secundarios sustancialmente reducidos o ausentes. La solicitud en tramitación junto con la presente USSN 596,430 (presentada el 10 de octubre de 1990, ahora patente de Estados Unidos 5,446,041), se refiere a ciertas 11-acil-prostaglandinas, tales como 11-pivaloil, 11-acetil, 11-isobutiril, 11-valeril, y 11-isovaleril PGF_{2 α} . En la solicitud, en tramitación junto con la presente, USSN 175,476 (presentada el 29 de diciembre de 1993) se describen 15-acil prostaglandinas que reducen la presión intraocular. De forma similar, se sabe que los diésteres 11,15- 9,15- y 9,11- de prostaglandinas, por ejemplo 11,15-dipivaloil PGF_{2 α} tienen actividad hipotensora ocular. Véanse las solicitudes de patente, en tramitación junto con la presente, USSN números 385,645 (presentada el 7 de julio de 1989, ahora patente de Estados Unidos 4,994,274), 584,370 (presentada el 18 de septiembre de 1990, ahora patente de Estados Unidos 5,028,624) y 585,284 (presentada el 18 de septiembre de 1990, ahora patente de Estados Unidos 5,034,413).

35 En la solicitud de patente PCT WO 01/46140 A1 se describen análogos de 8-azaprostaglandina. El documento WO 0038677 describe agonistas de prostaglandina para el tratamiento del glaucoma.

40 Compendio de la invención

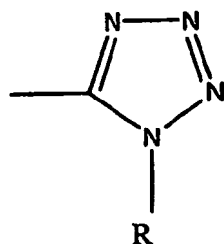
La presente invención se refiere al uso de un compuesto para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma. El compuesto está representado por la fórmula general I



45 en la que las líneas discontinuas representan la configuración α , un triángulo representa la configuración β , una línea ondulada representa la configuración α o la configuración β y una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

D representa un enlace covalente o CH₂, O, S o NH;

X es CO₂R, CONR₂, CH₂OR, P(O)(OR)₂, CONRSO₂R, SONR₂ o



5 Z es CH₂ o un enlace covalente;

R es H o R²;

R¹ es H, R², fenilo, o COR²;

R² es un alquilo o alqueno inferior C₁-C₅ y R³ se selecciona del grupo que consiste en R², fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftilo, o derivados sustituidos de los mismos, en los que los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅, halógeno, CF₃, CN, NO₂, NR₂, CO₂R y OR;

con la excepción de los siguientes compuestos:

ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

ácido 7-(2S-[4-(3-cloro-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-fenil-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

15 ácido 7-(2R-[3S-hidroxi-4-fenil-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

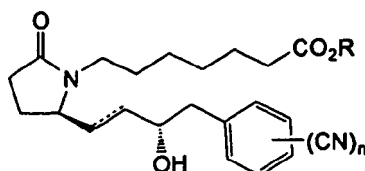
ácido 7-(2R-[3-hidroxi-4-naftalen-2-il-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico; y

ácido 7-(2S-[4-(3-ciano-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

5S-(3R-hidroxi-4-fenil-butil)-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-pirrolidin-2-ona;

5R-(3S-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-pirrolidin-2-ona;

20 y compuestos de la fórmula siguiente



en la que n = 1-3 y R es H o alquilo C₁-C₄.

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

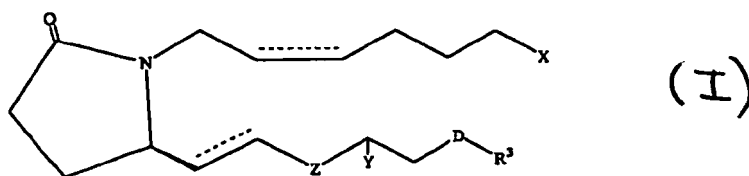
un envase adaptado para dispensar su contenido de forma dosificada; y

25 en dicho envase, una solución oftalmológica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general I como se ha definido antes mezclada con un vehículo líquido oftálmicamente aceptable, no tóxico, envasada en un envase adecuado para aplicación dosificada para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma.

Finalmente, algunos de los compuestos representados por la fórmula anterior, descritos a continuación y utilizados en el procedimiento de la presente invención son nuevos y no evidentes.

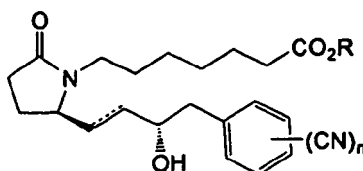
Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de análogos de 8-azaprostaglandina, para la elaboración de un medicamento para tratar hipertensión ocular o glaucoma. Los compuestos usados de acuerdo con la presente invención están abarcados por la siguiente fórmula estructural I que se ha definido antes:



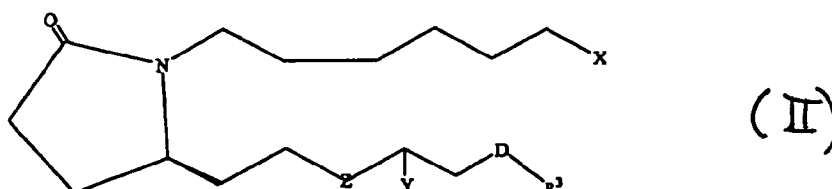
con la excepción de los siguientes compuestos:

- ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;
 - 10 ácido 7-(2S-[4-(3-cloro-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;
 - ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-fenil-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;
 - ácido 7-(2R-[3S-hidroxi-4-fenil-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;
 - ácido 7-(2R-[3-hidroxi-4-naftalen-2-il-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico; y
 - 15 ácido 7-(2S-[4-(3-ciano-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;
 - 5S-(3R-hidroxi-4-fenil-butil)-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-pirrolidin-2-ona;
 - 5R-(3S-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-pirrolidin-2-ona;
- y compuestos de la fórmula siguiente



en la que n = 1-3 y R es H o alquilo C₁-C₄.

20 El grupo preferente de los compuestos de la presente invención incluye compuestos que tienen la siguiente fórmula estructural II.



En las formulas anteriores, los sustituyentes y símbolos son como se han definido antes en el presente documento.

En las fórmulas anteriores:

- 25 Preferentemente, D representa un enlace covalente o es CH₂; más preferentemente D es CH₂.
- Preferentemente, Z representa un enlace covalente.

Preferentemente, R es H o alquilo inferior C₁-C₅.

Preferentemente, R¹ es H.

Preferentemente, R³ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y derivados del mismo monosustituidos, por ejemplo, cloro- y trifluorometilfenilo.

5 Preferentemente, X es CO₂R y, más preferentemente, R se selecciona del grupo que consiste en H y etilo.

Los compuestos anteriores de la presente invención se pueden preparar mediante procedimientos que son conocidos en la técnica o de acuerdo con los ejemplos de trabajo posteriores. Los compuestos, a continuación, son representantes especialmente preferentes de los compuestos de la presente invención.

Éster etílico del ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

10 Ácido 7-(2S-[4-(3-cloro-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-(2S-[4-(3-cloro-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

15 Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

20 Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

25 Éster etílico del ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

30 Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico; y

35 Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante combinación de una cantidad terapéuticamente

5 eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo, con excipientes farmacéuticos convencionales oftálmicamente aceptables, y mediante preparación de formas de monodosis adecuadas para uso tópico ocular. La cantidad terapéuticamente eficaz varía de forma típica de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 5% (peso/volumen), preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0% (peso/volumen) en formulaciones líquidas.

10 Para la aplicación oftálmica, las soluciones se preparan preferentemente usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. El pH de tales soluciones oftálmicas se debe mantener preferentemente entre 6,5 y 7,2 con un sistema tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y agentes tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

15 Los conservantes preferentes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un agente tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, se pueden usar diversos vehículos preferentes en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

Se pueden añadir ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

20 Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH con tal que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. De acuerdo con esto, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

De una manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para su uso en la presente invención incluye metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

25 Otros componentes excipientes que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. El agente quelante preferente es edetato disódico, aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en lugar de o en combinación con el mismo.

Los ingredientes se usan normalmente en las siguientes cantidades:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
Ingrediente activo	aproximadamente 0,001 - 5
Conservante	0 - 0,10
Vehículo	0 - 40
Ajustador de la tonicidad	1 - 10
Tampón	0,01 - 10
Ajustador de pH	c.s.p pH 4,5 - 7,5
Antioxidante	c.s.p
Tensioactivo	c.s.p
Agua purificada	c.s.p. 100%

30 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 adecuada está dentro de los conocimientos del experto en la técnica.

Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se envasan convenientemente en formas adecuadas para su aplicación dosificada, tal como en envases equipados con un cuentagotas, para facilitar la aplicación en el ojo. Los envases adecuados para la aplicación gota a gota normalmente están hechos de material plástico adecuado, inerte, no tóxico, y en general contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 ml de solución.

La presente invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 1a

5 Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 2

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(clorofenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 2a

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(clorofenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

10 **Ejemplo de referencia 3**

Ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 3a

Ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo de referencia 4

15 Éster etílico del ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 4a

Éster etílico del ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo de referencia 5

Ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico

20 **Ejemplo 5a**

Ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico

Ejemplo de referencia 6

Éster etílico del ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico

Ejemplo de referencia 6a

25 Éster etílico del ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico

Ejemplo 7

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 7a

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometilfenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

30 **Ejemplo 8**

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 8a

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometilfenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

35 Los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de referencia 1 a 8a se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 de la solicitud de patente PCT WO 01/46140.

Ejemplo de referencia 9

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 9a

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

5 **Ejemplo de referencia 10**

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 10a

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo de referencia 11

10 Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo 11a

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Ejemplo de referencia 12

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

15 **Ejemplo 12a**

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico

Los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de referencia 9 a 12a se preparan por procedimientos análogos a los procedimientos usados para preparar los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de referencia 1 a 8, reemplazando el éster dimetílico del ácido [3-(fenil)-2-oxo-propil]-fosfónico al éster dimetílico del ácido [3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propil]-fosfónico.

20

Estos compuestos se ensayan para determinar su actividad *in vitro* como se describe a continuación y los resultados se presentan en las Tablas.

TABLA 1

Análogos de 8-azaprostaglandina - Datos funcionales

Ejemplo nº	Estructura	hFP	hEP ₁	hEP ₂	hEP _{3A}	hEP ₄	hTP	hIP	hDP
3a		NA	hit	NA	324	54	>10 ⁴	NA	NA
2a		NA	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA
1a		NA	hit	NA	324	0,02	>10 ⁴	NA	NA
2		NA	NA	NA	NA	65	NA	NA	NA
1		NA	>10 ⁴	NA	608	0,7	>10 ⁴	NA	NA
4a		NA	NA	NA	NA	>10 ⁴	NA	NA	NA
12a		NA	NA	NA	NA	>10 ⁴	NA	NA	NA
11a		NA	NA	NA	hit	29	>10 ⁴	NA	NA
12		NA	NA	NA	NA	>10 ⁴	NA	NA	NA
11		NA	NA	NA	NA	193	NA	NA	NA
9		NA	NA	NA	>10 ⁴	2,4	NA	NA	NA

(continuación)

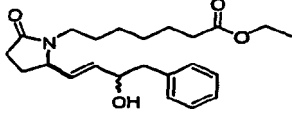
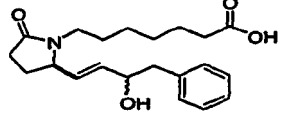
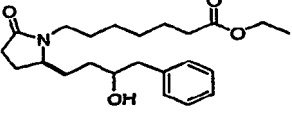
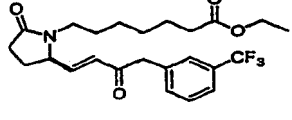
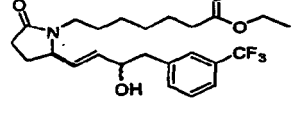
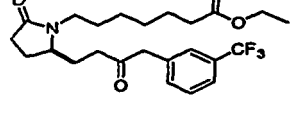
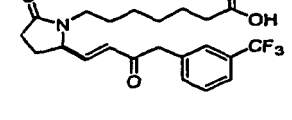
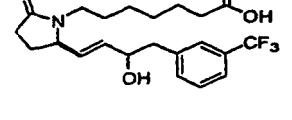
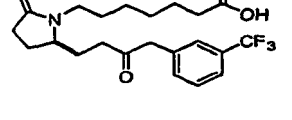
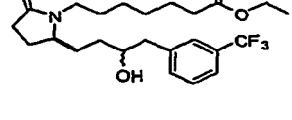
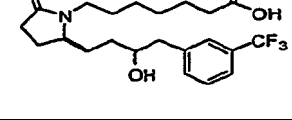
Ejemplo nº	Estructura	hFP	hEP ₁	hEP ₂	hEP _{3A}	hEP ₄	hTP	hIP	hDP
10a		NA	NA	NA	NA	368	NA	NA	NA
9a		NA	NA	NA	NA	0,9	NA	NA	NA
10		NA	NA	NA	NA	1023	NA	NA	NA
8a		NA	NA	NA	>10 ⁴	>10 ⁴	NA	NA	NA
6a		NA	NA	NA	>10 ⁴	26	NA	>10 ⁴	NA
8		NA	NA	NA	NA	7161	NA	NA	NA
7a		NA	>10 ⁴	NA	hit	86	NA	NA	NA
5a		NA	NA	NA	hit	0,4	NA	NA	NA
7		NA	>10 ⁴	NA	hit	551	>10 ⁴	NA	NA
6		NA	NA	NA	NA	111	NA	NA	NA
5		NA	NA	NA	hit	0,4	NA	NA	NA
Todos los datos son Cl ₅₀ en nM									

TABLA 2

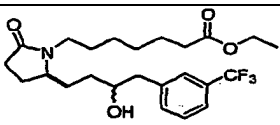
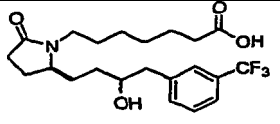
Análogos de 8-azaprostaglandina - Datos de unión de radioligando

Ejemplo nº	Estructura	hFP	hEP ₁	hEP ₂	hEP _{3D}	hEP ₄	hTP	hIP
3a				NA		300		
2a				NA		300		
1a				>10 ⁴		0,4		
2				NA		1000		
1				5800		12		
4a				NA		>10 ⁴		
12a				NA		>10 ⁴		
11a				NA		300		
12				NA		8900		
11				NA		1500		

(continuación)

Ejemplo n°	Estructura	hFP	hEP ₁	hEP ₂	hEP _{3D}	hEP ₄	hTP	hIP
9				NA		18		
10a				NA		600		
9a				NA		9		
10								
8a				NA		>10 ⁴		
6a				NA		200		
8				NA		>10 ⁴		
7a				>10 ⁴		500		
5a				NA		5		
7				NA		2200		

(continuación)

Ejemplo nº	Estructura	hFP	hEP ₁	hEP ₂	hEP _{3D}	hEP ₄	hTP	hIP
6				NA		1200		
5				NA		17		
Los valores son CI ₅₀ en nM								

Receptores humanos recombinantes EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, TP, IP y DP: transfectantes estables

5 Se prepararon plásmidos que codifican los receptores humanos EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, TP, IP y DP clonando las secuencias codificantes respectivas en el vector de expresión eucariota pCEP4 (Invitrogen). El vector pCEP4
 10 contiene un origen de replicación del virus de Epstein Barr (EBV), que permite la replicación episomal en líneas de células de primates que expresan el antígeno nuclear del EBV (EBNA-1). También contiene un gen de resistencia a higromicina que se usa para la selección en eucariotas. Las células utilizadas para la transfección estable fueron células humanas de riñón embrionario (HEK-293) que se transfectaron con, y expresaban la proteína EBNA-1. Estas células HEK-293-EBNA (Invitrogen) se reprodujeron en medio que contenía geneticina (G418) para mantener la expresión de la proteína EBNA-1. Las células HEK-293 se reprodujeron en DMEM con suero bovino fetal (SBF) al 10%, G418 (Life Technologies) 250 µg ml⁻¹ y gentamicina o penicilina/estreptomicina 200 µg ml⁻¹. La selección de los transfectantes estables se consiguió con higromicina 200 µg ml⁻¹, la concentración óptima que se determinó en estudios previos de curvas de muerte con higromicina.

15 Para la transfección, las células se reprodujeron hasta el 50-60% de confluencia en placas de 10 cm. Se añadió el plásmido pCEP4 que incorporaba los distintos insertos de ADNc para los receptores humanos de prostanoideos respectivos (20 µg) a 500 µl de CaCl₂ 250 mM. Se añadió entonces, gota a gota, solución salina tamponada con HEPES x 2 (2 x HBS, NaCl 280 mM, HEPES ácido 20 mM, Na₂HPO₄ 1,5 mM, pH 7,05 - 7,12) hasta un total de 500 µl, con agitación continua a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron a la mezcla 9 ml de
 20 DMEM. La mezcla ADN/DMEM/fosfato de calcio se añadió entonces a las células, que se habían lavado previamente con 10 ml de PBS. Las células se incubaron a continuación durante 5 horas a 37 °C en aire humidificado al 95%/CO₂ al 5%. A continuación, se retiró la solución de fosfato de calcio y las células se trataron con glicerol al 10% en DMEM durante 2 minutos. La solución de glicerol se reemplazó por DMEM con SBF al 10%. Las células se incubaron durante la noche y el medio se reemplazó por DMEM/SBF al 10% que contenía 250 µg ml⁻¹ de G418 y penicilina/estreptomicina. Al día siguiente se añadió higromicina B a una concentración final de 200 µg ml⁻¹.

Diez días después de la transfección, se seleccionaron individualmente clones resistentes a higromicina y se transfirieron a un pocillo separado en una placa de 24 pocillos. Al alcanzar la confluencia, cada clon se transfirió a un pocillo de una placa de 6 pocillos, y a continuación se expandieron a placas de 10 cm. Las células se mantuvieron con selección continua de higromicina hasta su uso.

30 Unión de radioligandos

Los estudios de unión de radioligandos en fracciones de membrana plasmática preparadas de células transfectadas de forma estable con el receptor humano o de gato se llevaron a cabo como sigue. Las células lavadas con tampón TME se recogieron raspando el fondo de los matraces y se homogenizaron durante 30 segundos usando un politron Brinkman PT 10/35. El tampón TME se añadió según fue necesario para alcanzar un volumen de 40 ml en los tubos
 35 de centrifuga. TME comprende TRIS base 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM; el pH 7,4 se alcanza añadiendo HCl 1 N. El homogeneizado de células se centrifugó a 19 000 rpm durante 20 - 25 minutos a 4 °C usando un rotor Beckman Ti-60 o Ti-70. A continuación, se resuspendió el sedimento en tampón TME para proporcionar una concentración final de proteína de 1 mg/ml, determinada mediante el ensayo de Bio-Rad. Los ensayos de unión de radioligandos se realizaron en un volumen de 100 µl o 200 µl.

40 La unión de [³H](N) PGE₂ (actividad específica 165 Ci/mmol) se determinó por duplicado y al menos en 3

experimentos separados. Las incubaciones se realizaron durante 60 minutos a 25 °C y se terminaron mediante la adición de 4 ml de TRIS-HCl 50 mM enfriado con hielo seguido por filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B y tres lavados adicionales de 4 ml en un recolector de células (Brandel). Los estudios de competencia se realizaron usando una concentración final de [³H](N) PGE₂ de 2,5 o 5 nM y la unión no específica se determinó con PGE₂ no marcada 10⁻⁵ M.

Para la unión de radioligandos en transfectantes transitorios, la preparación de la fracción de membrana plasmática fue como sigue. Se lavaron células COS-7 con tampón TME, se recogieron raspando el fondo de los matraces, y se homogenizaron durante 30 segundos usando un polítron Brinkman PT 10/35. Se añadió tampón TME según fue necesario para alcanzar un volumen de 40 ml en los tubos de centrifuga. La composición de TME es TRIS base 100 mM, MgCl₂ 20 mM, EDTA 2 mM; se añade HCl 10 N para alcanzar un pH de 7,4.

El homogeneizado de células se centrifugó a 19 000 rpm durante 20 minutos a 4 °C usando un rotor Beckman Ti-60. El sedimento resultante se resuspendió en tampón TME para dar una concentración final de proteína de 1 mg/ml, determinada mediante el ensayo de Bio-Rad. Los ensayos de unión de radioligandos se realizaron en un volumen de 200 µl.

La unión de [³H] PGE₂ (actividad específica 165 Ci o mmol⁻¹) a los receptores EP_{3D} y de [³H]-SQ29548 (actividad específica 41,5 Ci mmol⁻¹) a los receptores TP se determinó por duplicado en al menos tres experimentos separados. La PGE₂ radiomarcada se adquirió de Amersham, la SQ29548 radiomarcada se adquirió de New England Nuclear. Las incubaciones se realizaron durante 60 minutos a 25 °C y se terminaron mediante la adición de 4 ml de TRIS-HCl 50 mM enfriado en hielo seguido por filtración rápida a través de filtros Whatman GF/B y tres lavados adicionales de 4 ml en un recolector de células (Brandel). Los estudios de competencia se realizaron usando una concentración final de [³H]-PGE₂ de 2,5 o 5 nM o de [³H]-SQ29548 de 10 nM y la unión no específica se determinó con 10 µM del prostanoides respectivo no marcado. Para todos los estudios de unión de radioligandos, los criterios de inclusión fueron >50% de unión específica y de 500 a 1000 recuentos desplazables o mejor.

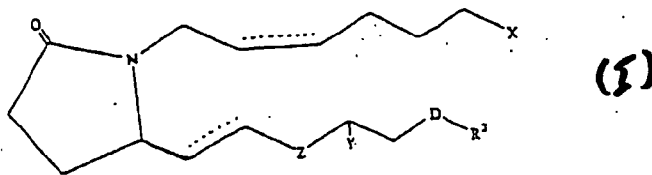
Los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la presión intraocular se pueden medir como sigue. Los compuestos se preparan a las concentraciones deseadas en un vehículo que comprende polisorbato 80 al 0,1% y TRIS base 10 mM. Se tratan perros administrando 25 µl a la superficie ocular, el ojo contralateral recibe vehículo como control. La presión intraocular se mide mediante pneumatonometría de aplanación. La presión intraocular del perro se mide inmediatamente antes y 6 horas después de la administración del fármaco.

Los compuestos de la presente invención son útiles en reducir la presión intraocular elevada en mamíferos, por ejemplo, en seres humanos.

La descripción anterior detalla procedimientos y composiciones específicos que se pueden utilizar para poner en práctica la presente invención, y representa la mejor forma contemplada. Sin embargo, para un experto en la técnica es evidente que se pueden preparar de una manera análoga más compuestos con las propiedades farmacológicas deseadas, y que los compuestos descritos también se pueden obtener a partir de diferentes compuestos de partida a través de diferentes reacciones químicas. De forma similar, se pueden preparar y usar diferentes composiciones farmacéuticas sustancialmente con el mismo resultado.

REIVINDICACIONES

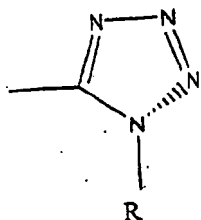
1. Uso de un compuesto representado por la fórmula general I para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma;



5 en la que las líneas discontinuas representan la configuración α , un triángulo representa la configuración β , una línea ondulada representa la configuración α o la configuración β y una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

D representa un enlace covalente o CH_2 , O, S o NH;

X es CO_2R , CONR_2 , CH_2OR , $\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$, CONRSO_2R , SONR_2 o



10



Y es

Z es CH_2 o un enlace covalente;

R es H o R^2 ;

R^1 es H, R^2 , fenilo, o COR^2 ;

15 R^2 es un alquilo o alqueno inferior $\text{C}_1\text{-C}_5$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en R^2 , fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftilo, o derivados sustituidos de los mismos, en los que los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , NR_2 , CO_2R y OR,

con la excepción de los siguientes compuestos:

ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

20 ácido 7-(2S-[4-(3-cloro-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-fenil-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

ácido 7-(2R-[3S-hidroxi-4-fenil-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

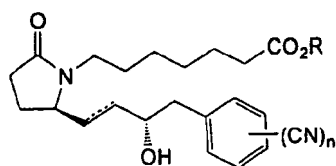
ácido 7-(2R-[3-hidroxi-4-naftalen-2-il-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico; y

ácido 7-(2S-[4-(3-ciano-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

25 5S-(3R-hidroxi-4-fenil-butil)-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-pirrolidin-2-ona;

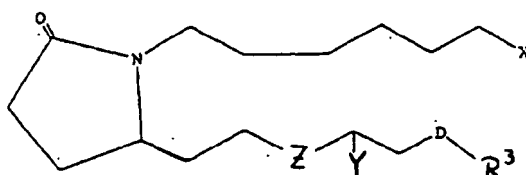
5R-(3S-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-pirrolidin-2-ona;

y compuestos de la fórmula siguiente



en la que $n = 1-3$ y R es H o alquilo C_1-C_4 .

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto está representado por la fórmula general II;



5

3. El uso de la reivindicación 1, en el que Z representa un enlace covalente.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que D es CH_2 .

5. El uso de la reivindicación 1, en el que X es CO_2R .

6. El uso de la reivindicación 5, en el que R se selecciona del grupo que consiste en H y etilo.

10 7. El uso de la reivindicación 5, en el que R es H o alquilo C_1-C_5 .

8. El uso de la reivindicación 1, en el que R_1 es H .

9. El uso de la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, clorofenilo y trifluorometilfenilo.

10. El uso de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en

15 Éster etílico del ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Ácido 7-(2S-[4-(3-cloro-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-(2S-[4-(3-cloro-fenil)-3R-hidroxi-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

20 Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

25 Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(clorofenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(cloro-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[4-(3-cloro-fenil)-3-oxo-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-4-(3-trifluorometil-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

5 Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(trifluorometilfenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

10 Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico; y

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico.

11. Una solución oftálmica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general I, tal como se define en la reivindicación 1, mezclada con un vehículo líquido oftálmicamente aceptable, no tóxico, envasada en un envase adecuado para aplicación dosificada, para su uso en el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma.

12. Un producto farmacéutico que comprende un envase adaptado para dispensar el contenido de dicho envase de forma dosificada; y una solución oftálmica de acuerdo con la reivindicación 11 en dicho envase.

13. Un compuesto para su uso en el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma que comprende un compuesto representado por la fórmula general I;

20



en la que las líneas discontinuas representan la configuración α , un triángulo representa la configuración β , una línea ondulada representa la configuración α o la configuración β y una línea de puntos representa la presencia o ausencia de un doble enlace;

25 D, Y y Z son como se definen en la reivindicación 1;

X es CONR_2 , CH_2OR , P(O)(OR)_2 , CONRSO_2R , SONR_2 ;

R es H o R^2 ;

R^1 es H, R^2 , fenilo, o COR^2 ;

30 R^2 es un alquilo o alqueno inferior $\text{C}_1\text{-C}_5$ y R^3 se selecciona del grupo que consiste en R^2 , fenilo, tienilo, furanilo, piridilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftilo, o derivados sustituidos de los mismos, en los que los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_5$, halógeno, CF_3 , CN, NO_2 , NR_2 , CO_2R y OR.

14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

Éster etílico del ácido 7-(2S-[3R-hidroxi-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il)-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

35 Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-butil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

ES 2 402 764 T3

Ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3R-hidroxi-(4-fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico;

Ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico; y

Éster etílico del ácido 7-[2S-[3-oxo-4-(fenil)-but-1-enil]-5-oxo-pirrolidin-1-il]-heptanoico.

5