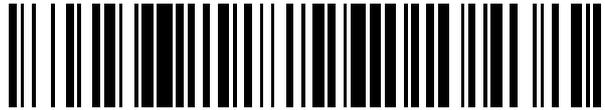


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 169**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2008 E 08729358 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2118094**

54 Título: **Gamma-láctámicos para el tratamiento de glaucoma o la presión intraocular elevada**

30 Prioridad:

15.02.2007 US 890181 P

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

24.05.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**OLD, DAVID, W.;
IM, WHA, BIN y
NGO, VINH, X.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 404 169 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

Gamma-lactámicos para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada

5 [1] Los agentes hipotensores oculares son útiles para el tratamiento de diversas afecciones hipertensivas oculares, tales como los episodios hipertensivos oculares posquirúrgicos o posteriores a la trabeculectomía con láser, el glaucoma y los auxiliares prequirúrgicos.

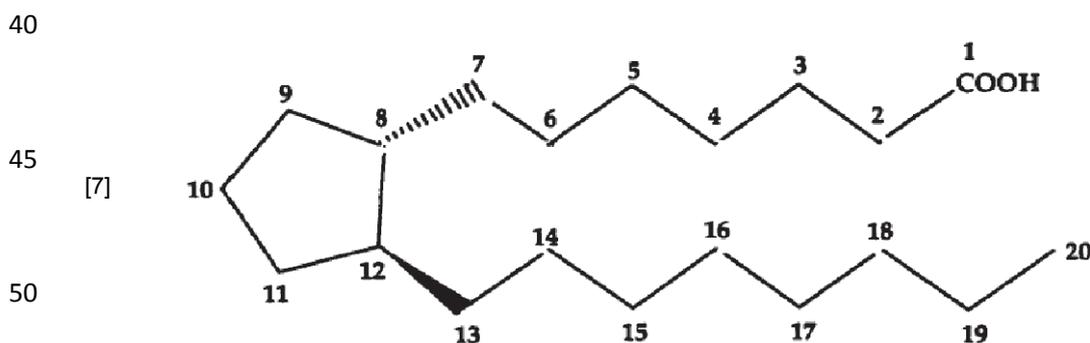
10 [2] El glaucoma es una enfermedad del ojo que se caracteriza por el aumento de la presión intraocular. En función de su etiología, el glaucoma se clasifica en primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto, o de ángulo cerrado, agudo o crónico. El glaucoma secundario es consecuencia de enfermedades oculares preexistentes, tales como uveítis, tumor intraocular o agrandamiento de las cataratas.

15 [3] Aun se desconocen las causas de base del glaucoma primario. La tensión intraocular elevada se debe a la obstrucción del flujo de humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas tienen aspecto normal, pero hay un bloqueo del drenaje de humor acuoso. 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 en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia adelante contra el ángulo y puede causar un bloqueo de la pupila y así precipitar un ataque agudo. Los ojos que tienen ángulos estrechos en la cámara anterior tienen predisposición a sufrir ataques de glaucoma de ángulo cerrado agudo de diversos grados de gravedad.

25 [4] El glaucoma secundario se debe a una interferencia del flujo de humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y, en consecuencia, hacia el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir la salida de humor acuoso, lo cual causa una sinequia posterior completa con iris bombé, y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son los tumores intraoculares, el agrandamiento de las cataratas, la oclusión de la vena retinal central, el traumatismo ocular, los procedimientos quirúrgicos y la hemorragia intraocular.

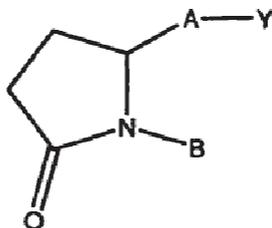
30 [5] Considerando todos los tipos en su conjunto, el glaucoma afecta a alrededor del 2% de todas las personas mayores de 40 años y puede ser asintomática durante años hasta que comienza a progresar rápidamente hacia la pérdida de la visión. En aquellos casos en los cuales no está indicada la cirugía, los antagonistas beta-adrenérgicos aplicados en forma tópica han sido tradicionalmente los fármacos elegidos para el tratamiento del glaucoma.

35 [6] Actualmente se comercializan ciertos eicosanoides y sus derivados para el tratamiento del glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen numerosos compuestos importantes desde el punto de vista biológico, tales como las prostaglandinas y sus derivados. Puede describirse a las prostaglandinas como derivados del ácido prostanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:



55 [8] Se conocen diferentes tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y las sustituciones que contiene el anillo alicíclico del esqueleto del ácido prostanoico. Otra clasificación se basa en la cantidad de enlaces insaturados en la cadena lateral, indicados por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [p. ej., prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂)] y en la configuración de las sustituciones del anillo alicíclico, indicada por α o β [por ejemplo, prostaglandina F_{2α} (PGF_{2β})].

Por ejemplo, la solicitud de patente WO 2006/098919 A2 describe el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del colon irritable, el cual comprende:



o una sal, un profármaco o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo;

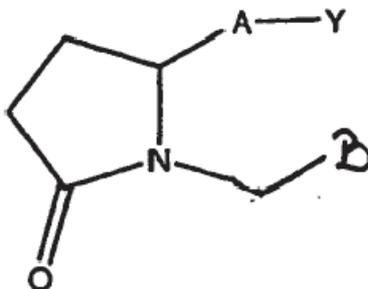
donde Y es un grupo funcional de ácido orgánico, o una amida o un éster del mismo, compuesto por un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es hidroximetilo o un éter del mismo, compuesto por un máximo de 12 átomos de carbono; o Y es un grupo funcional tetrazolilo;

A es $-(CH_2)_6-$, cis $-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$, o $-CH_2C\equiv C-(CH_2)_3-$, donde se pueden substituir 1 o 2 átomos de carbono por S u O; o A es $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_0-$, donde Ar es interarileno o heterointerarileno, la suma de m y o es de 1 a 4, y donde se puede substituir un CH_2 por S u O; y

B es arilo o heteroarilo.

La patente US 2006/0205800 A1 describe compuestos que tienen un carbociclo o un heterociclo de cinco o seis miembros sustituido unido a un anillo arilo o heteroarilo sustituido que tiene un valor de EC_{50} de 20 nM o menos en el receptor de prostaglandina EP_2 de acuerdo con el ensayo de cAMP. Se informa que estos compuestos reducen la presión intraocular en seres humanos con glaucoma o presión intraocular elevada en 5 mmHg como mínimo cuando se los administra en forma tópica en una composición líquida en el ojo de dicho ser humana; dicho compuesto tiene una concentración de aproximadamente 0,3% (p/v) o menos en la composición.

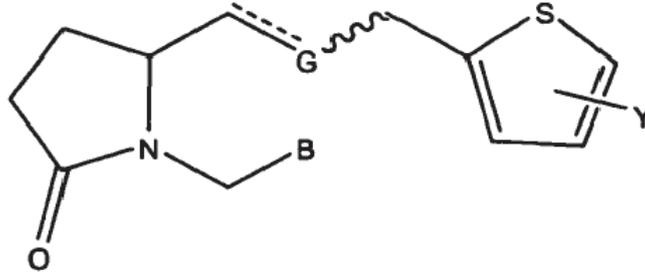
En la presente se divulga un compuesto que tiene la siguiente fórmula general:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En particular, la presente invención se relaciona con las siguientes realizaciones (1) a (9):

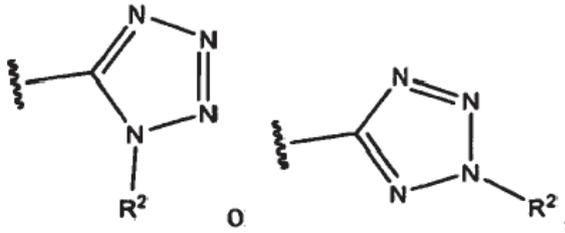
(1) Un compuesto cuya fórmula es:



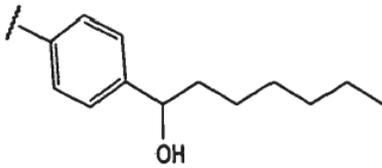
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 donde la línea punteada indica la presencia o la ausencia de enlace:

G es -CH-, -CH₂-, O o S;

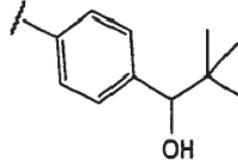
5 Y se elige entre CO₂R², CON(R²)₂, CON(OR²)R², CON(CH₂CH₂OH)₂, CONH(CH₂CH₂OH), CH₂OH, P(O)(OH)₂, CONHSO₂R², SO₂N(R²)₂, SO₂NHR²



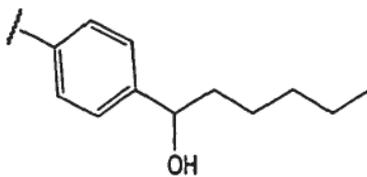
10 donde R² es, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, fenilo no sustituido o bifenilo no sustituido; y B es un arilo sustituido elegido entre:



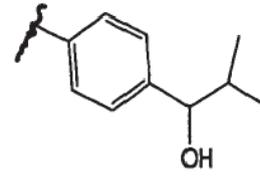
4-(1-hidroxiheptil)fenilo



4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo

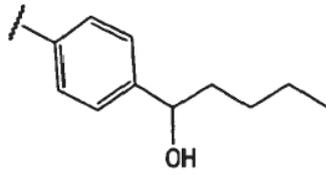


4-(1-hidroxihexil)fenilo

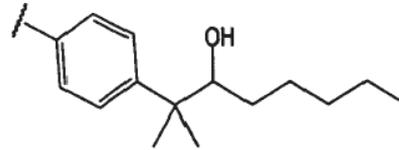


4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo

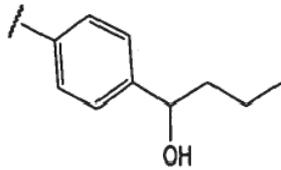
15



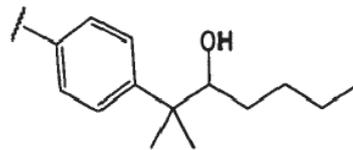
4-(1-hidroxipentil)fenilo



4-(3-hidroxi-2-metiloctan-2-il)fenilo

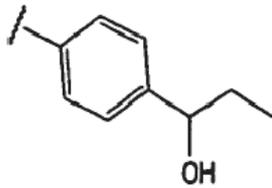


4-(1-hidroxi-2-butil)fenilo

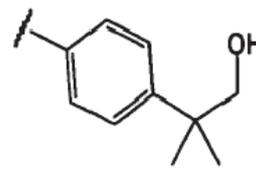


4-(3-hidroxi-2-metilheptan-2-il)fenilo

5

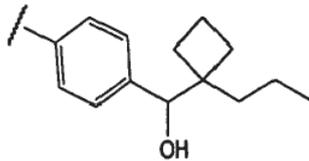


4-(1-hidroxi-3-propil)fenilo

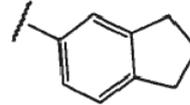


4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenilo

10

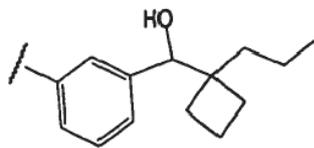


4-(hidroxi(1-propilciclobutil)metil)fenilo

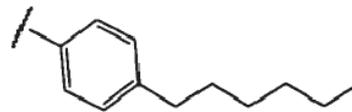


2,3-dihidro-1H-inden-5-il

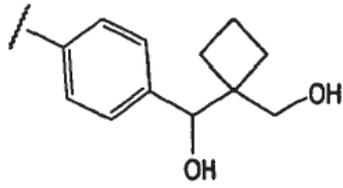
15



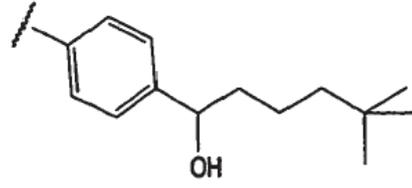
3-(hidroxi(1-propilciclobutil)metil)fenilo



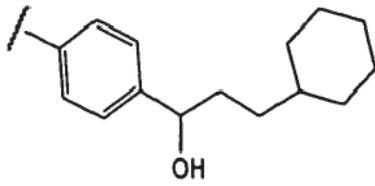
4-hetilfenilo



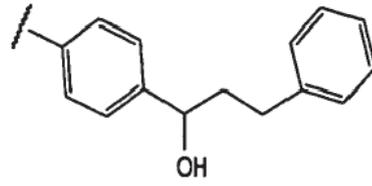
4-(hidroxi(1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)fenilo



4-(1-hidroxi-5,5-dimetilhexil)fenilo

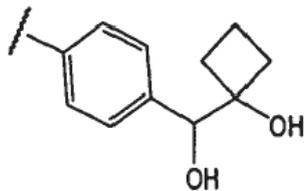


4-(3-ciclohexil-1-hidroxipropil)fenilo

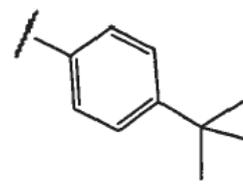


4-(1-hidroxi-3-fenilpropil)fenilo

5

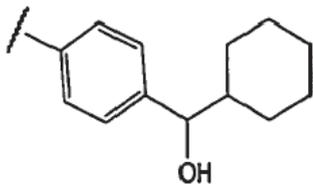


4-(hidroxi(1-hidroxiciclobutil)metil)fenilo

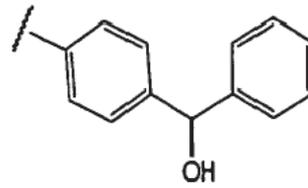


4-*tert*-butilfenilo

10

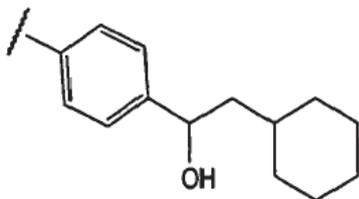


4-(ciclohexil(hidroxi)metil)fenilo

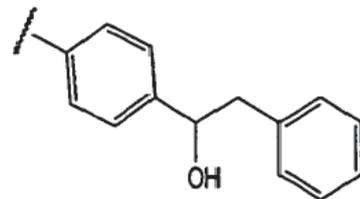


4-(hidroxi(fenil)metil)fenilo

15

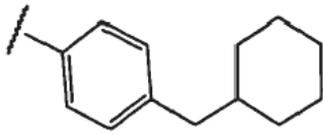


4-(ciclohexil-1-hidroxietil)fenilo

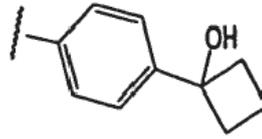


4-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo

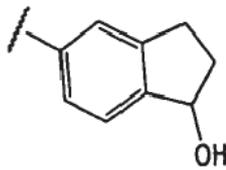
20



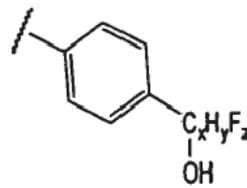
4-(ciclohexilmetil)fenilo



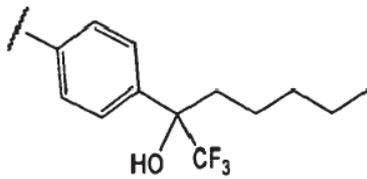
4-(1-hidroxiciclobutil)fenilo



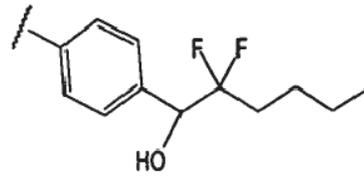
1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il



5

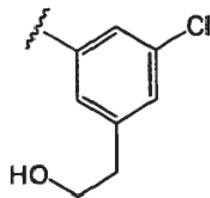


4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiheptan-2-il)fenilo

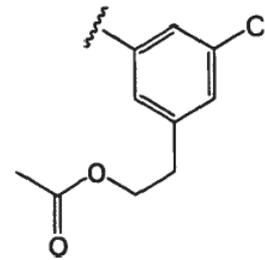


4-(2,2-difluoro-1-hidroxiheksil)fenilo

10

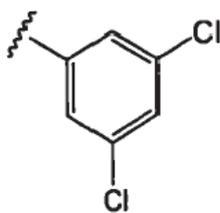


3-cloro-5-(2-hidroxietil)fenilo

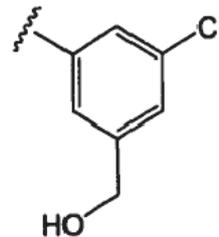


3-(2-acetoksietil)-5-clorofenilo

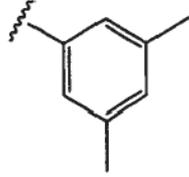
15



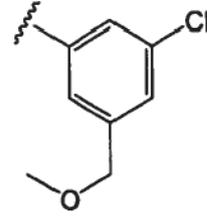
3,5-diclorofenilo



3-cloro-5-(hidroxiometil)fenilo



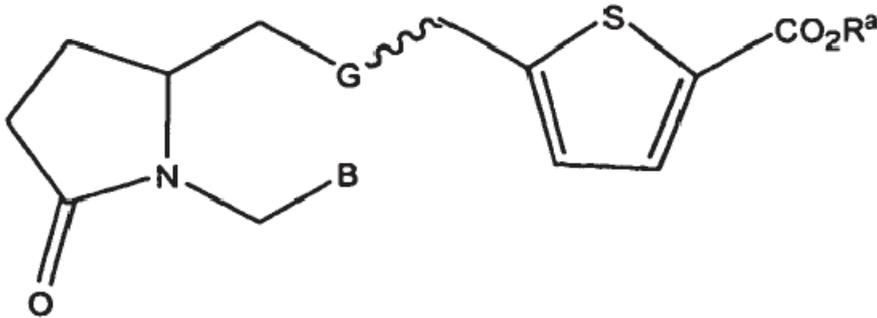
3,5-dimetilfenilo



3-cloro-5-(metoximetil)fenilo

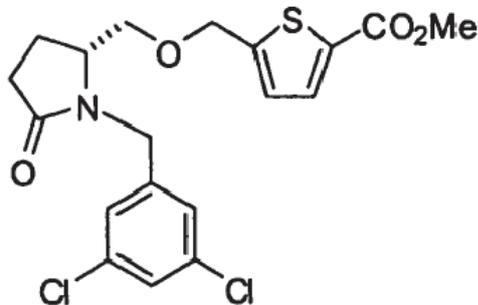
5 En la realización anterior, x es 5, 6 o 7 e y + z es $2x + 1$. En una realización, x es 5 e y + z es 11. En otra realización, x es 6 e y + z es 13. En otra realización, x es 7 e y + z es 15.

- (2) El compuesto del punto (1), donde G es O.
- 10 (3) El compuesto del punto (1), donde G es $-\text{CH}_2-$.
- (4) El compuesto del punto (1), donde B es un fenilo sustituido.
- (5) El compuesto del punto (4), donde B es un diclorofenilo.
- 15 (6) El compuesto del punto (1), que tiene la fórmula:

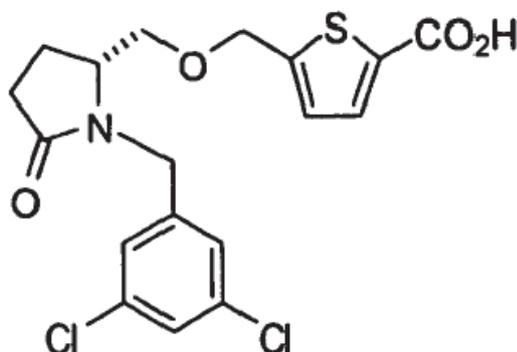


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
donde R^a es H, alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo.

(7) El compuesto de cualquiera de los puntos (1) a (6), que tiene la fórmula:



25

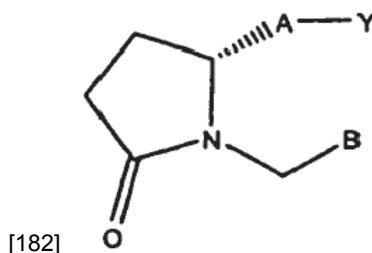


(8) Un compuesto, de acuerdo con cualquiera de los puntos (1) a (7) para utilizar en un método para tratar el glaucoma o la presión intraocular elevada, cuyo método consiste en administrar el compuesto a un mamífero que lo necesite.

(9) El uso de un compuesto de cualquiera de los puntos (1) a (7) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada.

[179] Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retenga la actividad del compuesto original y que no cause 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, de otra sal o de un profármaco que pueda convertirse en un ácido o sal. Sin limitar la enumeración, son ejemplos de sales útiles las sales de sodio, las sales de potasio, las sales de calcio, las sales de amonio y otras similares.

[181] A menos que se describa explícitamente la estereoquímica, la estructura está diseñada para incluir cada estereoisómero posible, sea puro o en cualquier mezcla posible. En particular, se contemplan los compuestos que tienen la estereoquímica indicada a continuación.



[183] 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".

[184] A los fines de la presente divulgación, "tratar" o "tratamiento" se refieren al uso de un compuesto, una composición, un agente terapéuticamente activo, o un fármaco para el diagnóstico, la cura, el alivio, el tratamiento, la prevención de enfermedades u otras afecciones no deseadas.

[185] Los compuestos divulgados en la presente son útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada en un mamífero.

[186] Otra realización es una composición que consiste en un compuesto divulgado en la presente, la cual es un líquido oftalmológicamente aceptable.

[187] Otra realización es un medicamento que consiste en un compuesto divulgado en la presente, el cual es un líquido oftalmológicamente aceptable.

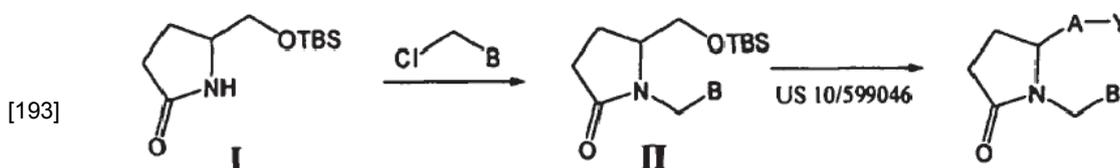
[188] Otra realización es un método que consiste en administrar un compuesto divulgado en la presente a un mamífero para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada.

[189] Otra realización es un kit que consiste en una composición que incluye un compuesto divulgado en la presente, un envase e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada.

[190] Los métodos para formular los compuestos divulgados en la presente en preparaciones oftálmicas u otras preparaciones farmacéuticas son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, la solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 10/599,046 describe métodos típicos de formulación.

[191] Métodos sintéticos

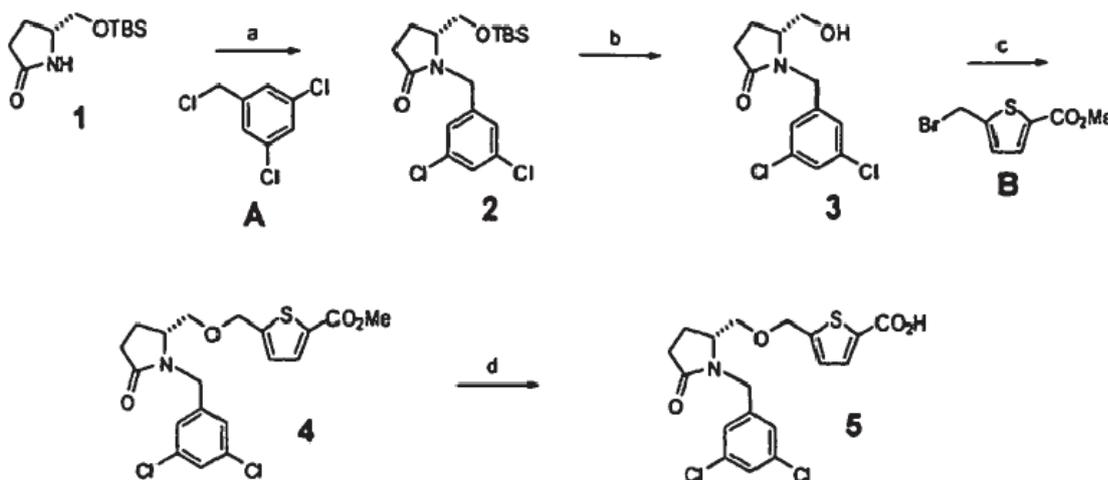
[192] **Esquema 1**



[194] Si bien existe una serie de posibles métodos para realizar los compuestos divulgados en la presente, en el Esquema 1 se describe una posible estrategia general. Los compuestos clorometilario Cl-CH₂-B se agregan al nitrógeno del Compuesto I usando una base para formar el Compuesto II. Muchos de estos compuestos se encuentran en el mercado y muchos más se elaboran fácilmente a partir de compuestos que se encuentran en el mercado aplicando métodos conocidos en el arte. Se podrían usar otros compuestos de halometilario, como también otros grupos salientes tales como triflato, tosilato, etc. Luego, se puede convertir el Compuesto II en los compuestos reivindicados convirtiendo el grupo -CH₂-OTBS en A. Se conocen otros métodos para realizar esta transformación. Por ejemplo, la solicitud de patente de los Estados Unidos N.º 10/599,046 (WO 2006/098918 A) describe un procedimiento que puede adaptarse para obtener los compuestos deseados con diversos grupos A.

[195] El esquema 2 describe la síntesis de un compuesto (5) de ejemplo que se ha preparado.

[196] **Esquema 2**



[197] (1) NaH, TBAI, A, DMF; (b) TYBAF, THF; (c) NaH, B, DMF; (d) LiOH, H₂O, THF

[198] Ácido (R)-5-(((1-(3,5-diclorobencil)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)metil)tiofeno-2-carboxílico) (5)

[199] Paso 1. Alquilación de 1 con A para obtener 2.

5 [200] Se agregó hidruro de sodio (40 mg de una dispersión al 60% en aceite, 1,0 mmol) a una solución de 1 (200 mg, 0,87 mmol) en DMF (5 ml). Al cabo de 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó una solución de A (adquirida a Acros Chemical, 187 mg, 0,96 mmol) en DMF (3,7 ml), y luego yoduro de tetrabutilamonio (32 mg, 0,087 mmol). Se calentó la muestra a 40 °C durante 18 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se dividió la muestra en AcOEt (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 20 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera (50 ml), se la secó (MgSO₄), filtró y concentró en vacío. Se purificó el residuo crudo mediante cromatografía en columna flash sobre 12 g de sílice (hexano → AcOEt, gradiente) para obtener 70 mg (21%) de 2.

[201] Paso 2. Desprotección de 2 para obtener 3

15 [202] Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0,54 ml de una solución 1,0 M en THF, 0,54 mmol) a una solución de 2 (70 mg, 0,18 mmol) en THF (1,0 ml) a temperatura ambiente. Al cabo de 18 horas a temperatura ambiente, se diluyó la muestra en AcOEt (15 ml), se la lavó con agua (2 x 15 ml) y salmuera (10 ml), se la secó (MgSO₄), filtró y concentró al vacío. Se purificó el residuo crudo mediante cromatografía en columna flash sobre 4 g de sílice (hexano → AcOEt, gradiente) para obtener 40 mg (81%) de 3.

[203] Paso 3. Alquilación de 3 con B para obtener 4

20 [204] Se agregó hidruro de sodio (9 mg de una dispersión al 60% en aceite, 0,23 mmol) a una solución de 3 (40 mg, 0,15 mmol) en DMF (0,36 ml) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcance temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó una solución de B (solicitud provisional de patente de los Estados Unidos N. ° 60/804,680, presentada el 14 de junio de 2006, incorporada a la presente por referencia, 29 mg, 0,12 mmol) en DMF (0,36 ml). Al cabo de 10 minutos se dividió la muestra en agua (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica combinada (MgSO₄), se la filtró y concentró en vacío. Se purificó el residuo crudo mediante cromatografía en columna flash sobre 4 g de sílice (hexano → AcOEt, gradiente) para obtener 20 mg (38%) de 4.

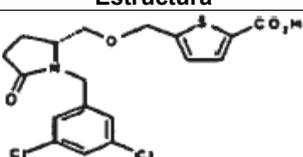
[205] Saponificación de 4 para obtener 5

35 [206] Se agregó una solución de hidróxido de litio (0,30 ml de una solución 1,0 M en agua, 0,30 mmol) a una solución de 4 (20 mg, 0,047 mmol) en THF (0,20 ml). Se dividió la muestra en HCl al 10% (5 ml) y AcOEt (5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con AcOEt (2 x 5 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (5 ml), se los secó y concentró en vacío.

40 [207] Se purificó el residuo crudo mediante cromatografía en columna flash sobre 4 g de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 10%) para obtener 11 mg (57%) de 5.

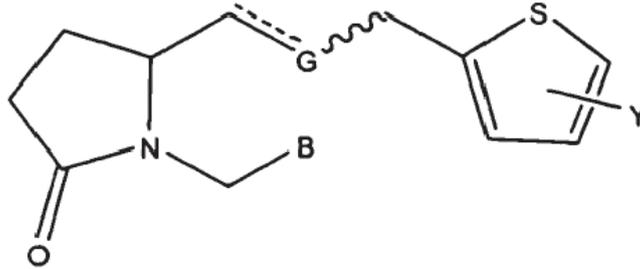
Análisis *in vitro*

45 La solicitud de patente de los Estados Unidos N. ° 11/553,143, presentada el 26 de octubre de 2006 (US 2007/0129552A), describe los métodos empleados para obtener los datos *in vitro* en la siguiente tabla:

Estructura	Datos de EP 2			Datos de EP4		Otros receptores (EC ₅₀ en nM)					
	pr EC ₅₀	cAMP EC ₅₀	KI	fliplr EC ₅₀	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hT	P hIP	hDP
	8508	81	2569	>10000	7303	ND	ND	6448	ND	ND	ND

REIVINDICACIONES

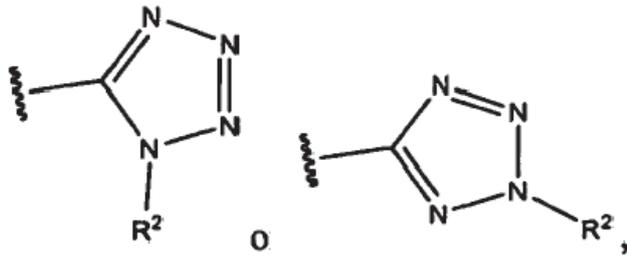
1. Un compuesto, cuya fórmula es:



5

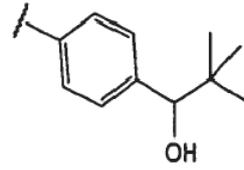
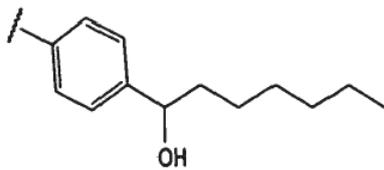
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 donde la línea punteada indica la presencia o la ausencia de enlace:

10 G es -CH-, -CH₂-, O o S;
 Y se elige entre CO₂R², CON(R²)₂, CON(OR²)R², CON(CH₂CH₂OH)₂, CONH(CH₂CH₂OH), CH₂OH, P(O)(OH)₂,
 CONHSO₂R², SO₂N(R²)₂, SO₂NHR²



15

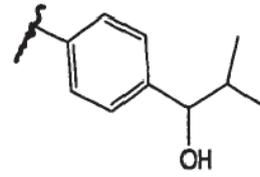
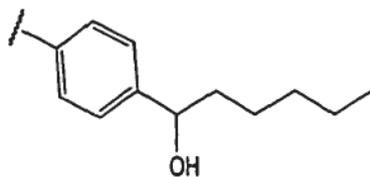
donde R² es, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, fenilo no sustituido o bifenilo no sustituido; y
 B es un arilo sustituido elegido entre:



20

4-(1-hidroxiheptil)fenilo

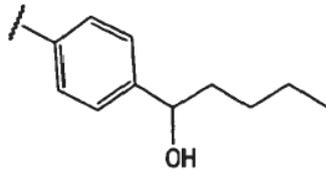
4-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo



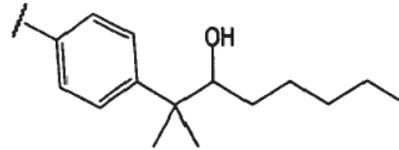
25

4-(1-hidroxihexil)fenilo

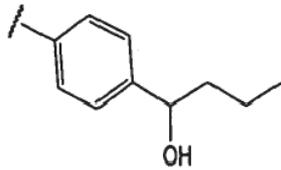
4-(1-hidroxi-2-metilpropil)fenilo



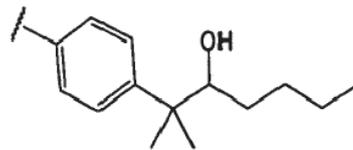
4-(1-hidroxipentil)fenilo



4-(3-hidroxi-2-metiloktan-2-il)fenilo

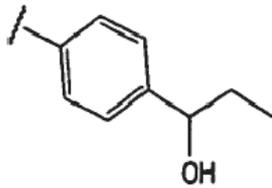


4-(1-hidroxiutil)fenilo

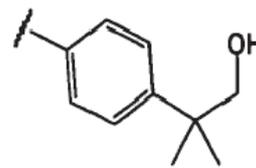


4-(3-hidroxi-2-metilheptan-2-il)fenilo

5

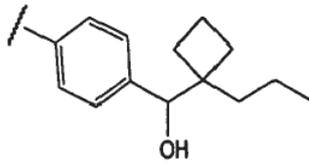


4-(1-hidroxiutil)fenilo

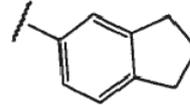


4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenilo

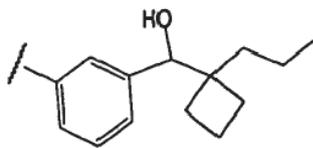
10



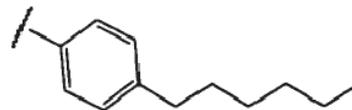
4-(hidroxi(1-propilciclobutil)metil)fenilo



2,3-dihidro-1H-inden-5-il

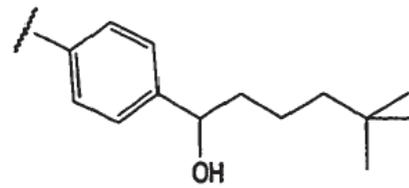
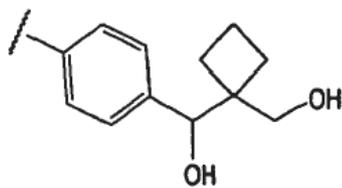


3-(hidroxi(1-propilciclobutil)metil)fenilo



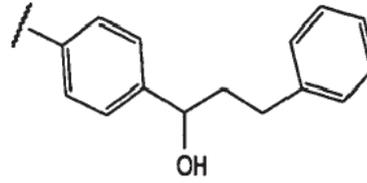
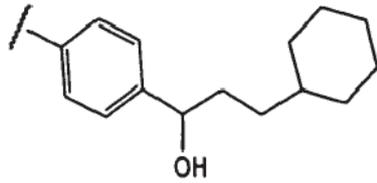
4-hetilfenilo

15



4-(hidroxi(1-(hidroximetil)ciclobutil)metil)fenilo

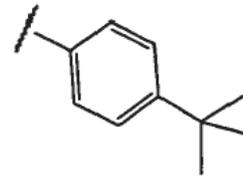
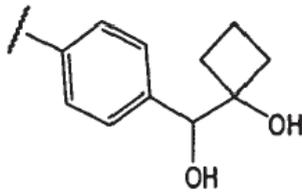
4-(1-hidroxi-5,5-dimetilhexil)fenilo



5

4-(3-ciclohexil-1-hidroxiopropil)fenilo

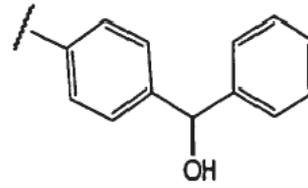
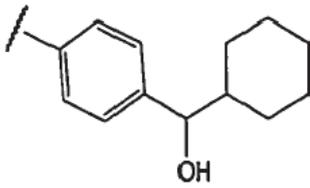
4-(1-hidroxi-3-fenilpropil)fenilo



10

4-(hidroxi(1-hidroxiciclobutil)metil)fenilo

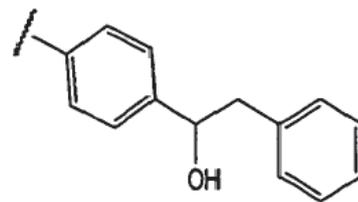
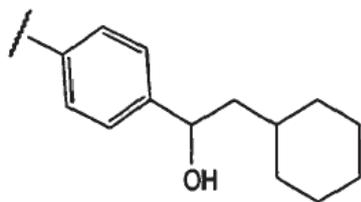
4-*tert*-butilfenilo



15

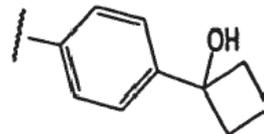
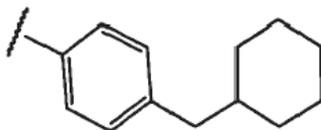
4-(ciclohexil(hidroxi)metil)fenilo

4-(hidroxi(fenil)metil)fenilo



4-(ciclohexil-1-hidroxietil)fenilo

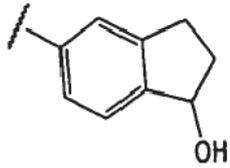
4-(1-hidroxi-2-feniletil)fenilo



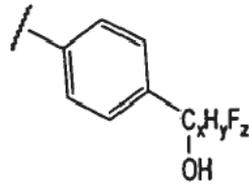
20

4-(ciclohexilmetil)fenilo

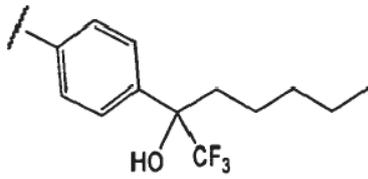
4-(1-hidroxiciclobutil)fenilo



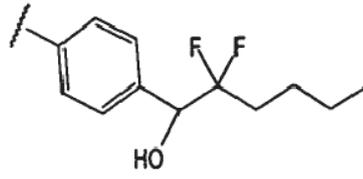
1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il



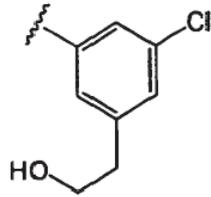
4-(2,2-difluoro-1-hidroxiheptan-2-il)fenilo



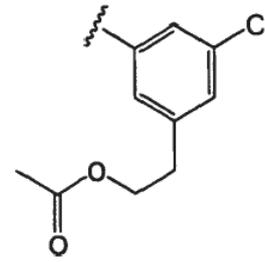
4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiheptan-2-il)fenilo



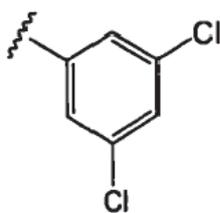
4-(2,2-difluoro-1-hidroxiheptan-2-il)fenilo



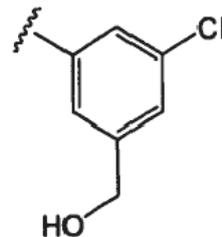
3-cloro-5-(2-hidroxietil)fenilo



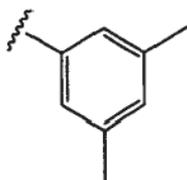
3-(2-acetoksietil)-5-clorofenilo



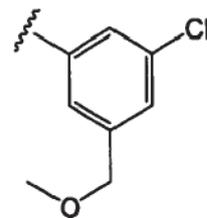
3,5-diclorofenilo



3-cloro-5-(hidroximetil)fenilo



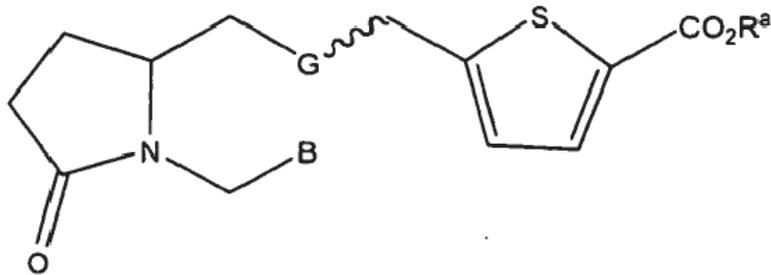
3,5-dimetilfenilo



3-cloro-5-(metoximetil)fenilo

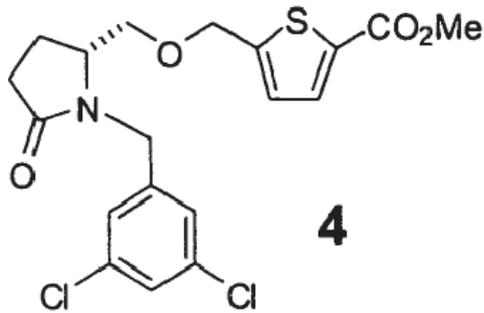
Donde x es 5, 6 o 7 e $y+z$ es $2x+1$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde G es O.
- 5 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde G es $-\text{CH}_2-$.
4. El compuesto de la reivindicación 1, donde B es un fenilo sustituido.
5. El compuesto de la reivindicación 4, donde B es un diclorofenilo.
- 10 6. El compuesto de la reivindicación 1, cuya fórmula es:

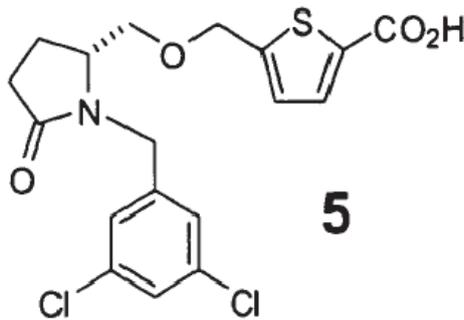


- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 Donde R^a es H, alquilo o de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 cuya fórmula es:



- 20 o



8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para utilizar en un método para tratar el glaucoma o la presión intraocular elevada, el cual consiste en administrar el compuesto a un mamífero que lo necesite.
 9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o la presión intraocular elevada.
- 5