

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 084**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4174** (2006.01)

**A61P 27/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2011 PCT/US2011/051990**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12037490**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 11760962 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2616068**

54 Título: **Profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para rebajar la presión intraocular**

30 Prioridad:

**16.09.2010 US 383370 P**

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

**29.03.2017**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**DIBAS, MOHAMMED I.;  
CHOW, KEN;  
DONELLO, JOHN E.;  
GARST, MICHAEL E.;  
GIL, DANIEL W. y  
WANG, LIMING**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 607 084 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**

Profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para rebajar la presión intraocular

**Antecedentes de la invención**

1. Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición para ser usada para rebajar la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, como se define en las reivindicaciones.

2. Sumario de la técnica relacionada

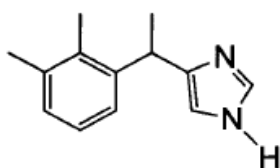
10 Se han caracterizado tres receptores alfa-1 y tres alfa-2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa provoca respuestas fisiológicas con aplicaciones terapéuticas útiles.

El compuesto 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol, genéricamente conocido como medetomidina, es un agonista alfa-2-adrenérgico, para uso en la sedación de animales. La sal clorhidrato del enantiómero (S) de medetomidina, genéricamente conocida como dexmedetomidina, (S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol, está indicada también para uso como un sedante o analgésico en gatos y perros.

15 El metabolito de dexmedetomidina es (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol junto con su mezcla racémica, el compuesto [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, se describen en la bibliografía en Journal of Chromatography, (1997), 762(1 + 2), 281-291 por Hui, Y. H et al.

20 El [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se describe en la publicación "Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups" en Journal of Heterocyclic Chemistry (1993), 30(6), (1645-1651) por Stoilov et al.

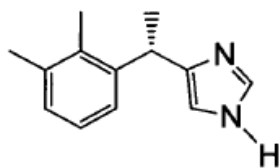
Kavanagh et al. describen [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-nnetilfenil]metanol en "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane" en Journal of Chemical Research, Synopses (1993), (4), 152-3.



Medetomidina

4-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-1H-imidazol

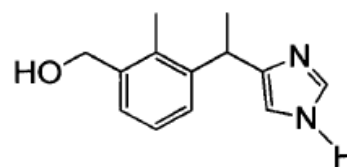
CAS 86347-14-0



Dexmedetomidina

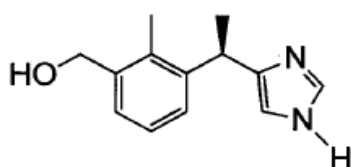
(S)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-1H-imidazol

CAS 189255-79-6



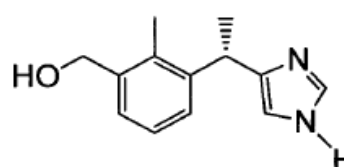
3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol

CAS 128366-50-7



(R)-3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol

CAS 1240244-32-9



(S)-3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol

CAS 189255-79-6

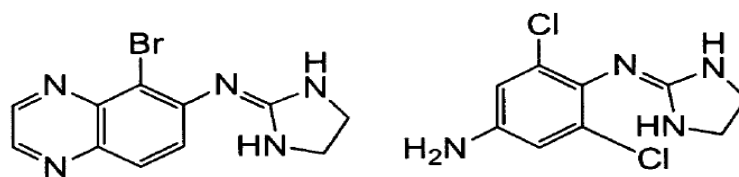
25 El [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol] se describe por Salonen, et al. en "Biotransformation of Medetomidine in the Rat" en Xenobiotica (1990), 20(5), 471-80.

La solicitud internacional PCT WO 2010093930 A1 describe [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus enantiómeros (S) y (R).

## Sumario de la invención

Se han caracterizado tres receptores alfa 1 y tres alfa 2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos 2 receptores alfa provoca respuestas fisiológicas y tiene acciones terapéuticas útiles.

- 5 Los agonistas alfa-2 adrenérgicos desempeñan una función clave en la modulación de la formación de humores acuosos y facilitan el flujo acuoso externo; como consecuencia, estos compuestos rebajan la presión intraocular (IOP) en pacientes glaucomatosos. Actualmente están prescritos dos fármacos para pacientes de glaucoma, Apraclonidina (Iopidine® disponible en Alcon Pharmaceuticals) y Brimonidina (Alphagan P® disponible en Allergan, Inc.). Aunque estos fármacos son eficaces para rebajar la presión intraocular elevada, Alphagan P® es el único fármaco alfa-2 adrenérgico aprobado para el tratamiento crónico de glaucoma, pero pierde efecto durante el día y debe ser usado 2-3 veces al día, mientras que Iopidine® solo está aprobado para la regulación a corto plazo de la IOP. Teniendo en cuenta la población de pacientes de glaucoma de edad avanzada, una frecuencia de dosificación de 3 veces al día está alejada de lo óptimo y puede dar lugar a una escasa conformidad del paciente.



- 15 **Brimonidina** **Apraclonidina**
- La presente invención se refiere a una composición para ser usada para rebajar la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, como se define en la reivindicación 1. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, el compuesto parental, [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, es liberado para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

- 20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición para ser usada para rebajar la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento como se define en la reivindicación 2, o una composición farmacéutica para ser usada para rebajar la presión intraocular, como se define en la reivindicación 14. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster del compuesto parental, el metabolito activo, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, es liberado para actuar como un modulador selectivo de los receptores
- 25 alfa-2 adrenérgicos.

- En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición para ser usada para rebajar la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, como se define en la reivindicación 3. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster, el compuesto parental, (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, es liberado para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.
- 30 Los profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol como se definen en las reivindicaciones son útiles para tratar o prevenir la presión intraocular elevada en mamíferos, incluidos seres humanos.

## Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 muestra que el compuesto éster 3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido isobutírico (Compuesto 1) tiene una eficacia igual o comparable a Alphagan P® y tiene una duración de la presión
- 35 intraocular más prolongada que Alphagan P®.

## Descripción detallada de la invención

- La presente invención se refiere a una composición para ser usada para rebajar la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol como agonistas de alfa-2 con utilidad terapéutica.
- 40

- En una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición para ser usada para rebajar la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, que comprende profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol como agonistas alfa-2 con utilidad terapéutica. Tras la escisión hidrolítica o enzimática de la funcionalidad éster es liberado el compuesto parental, metabolito activo, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, para actuar como un modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.
- 45

- En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para ser usada para rebajar la presión intraocular en un paciente que lo necesita, que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para ser usada para rebajar la

presión intraocular en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para ser usada para rebajar la presión intraocular en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables.

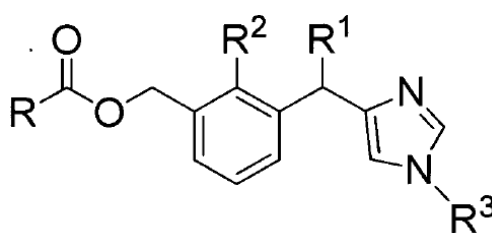
10 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para ser usada para rebajar la presión intraocular de un paciente lo que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus enantiómeros o sus tautómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular basal durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y, más preferentemente, al menos doce (12) horas, desde el momento de la administración.

15 El término "basal", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la medición de la presión intraocular tomada para el ojo sin tratar.

El término "sujeto", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un paciente humano.

20 Los "profármacos" son frecuentemente citados mediante la expresión "derivados metabólicamente escindibles", que se refiere a formas de compuestos que son rápidamente transformadas in vivo en el compuesto parental según la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Por tanto, los profármacos son compuestos que portan grupos que son separados mediante biotransformación antes de exhibir su acción farmacológica. Estos grupos incluyen restos que son fácilmente escindidos in vivo a partir del compuesto que los porta, compuesto que después de la escisión permanece o se hace farmacológicamente activo. Estos grupos metabólicamente escindibles forman una clase bien conocida para los usuarios de la técnica. Incluyen, pero sin limitación, grupos como alcanilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo y similares), aroilo carbocíclico sin sustituir y sustituido (como benzoilo, benzoilo sustituido y 1- y 2-naftaóilo), alcoxicarbonilo (como etoxicarbonilo), trialkilsililo (como trimetil- y trietil-sililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfínilo y similares. Los compuestos que portan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden exhibir una biodisponibilidad mejorada como consecuencia de la solubilidad aumentada y/o la velocidad de absorción conferida al compuesto parental debido a la presencia del grupo metabólicamente escindible. (T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

35 En un primer aspecto, la invención se refiere por tanto a una composición que comprende un compuesto que tiene la Fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para ser usados para rebajar la presión intraocular en un sujeto que necesita este tratamiento, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición;



Fórmula I

en la cual

40 R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

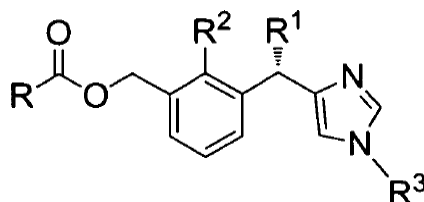
R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>3</sup> es H; alquilo C<sub>1-10</sub>; un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros aromático o no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O o N o S o sus combinaciones; o un grupo arilo monocíclico o bicíclico de C<sub>6-10</sub>; y

45 R es un grupo alquilo C<sub>1-10</sub> de cadena lineal o ramificado opcionalmente sustituido con grupos amino, grupos arilo y átomos de halógenos y un grupo metileno puede ser sustituido por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, -S- o -O-; un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros aromático o no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O o N o S o sus combinaciones, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, halógeno, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -

NHC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -S(alquilo C<sub>1-6</sub>); o un grupo arilo monocíclico o bicíclico C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, halógeno, -O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(OC)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>) o -S(alquilo C<sub>1-6</sub>).

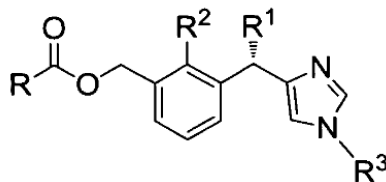
- 5 En un aspecto preferido, la invención se refiere por tanto a la composición para ser usada según el primer aspecto, en la que el compuesto es de Fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.



Fórmula II

en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R son como se definieron anteriormente.

- 10 En otro aspecto, la invención se refiere por tanto a la composición para ser usada según el primer aspecto, en la que el compuesto es de Fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos..



Fórmula III

- 15 en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R son como se definieron anteriormente.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de la invención y están destinados a ser aplicados uniformemente en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que se establezca expresamente otra cosa.

- 20 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, se define por incluir un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o sus combinaciones y que contiene 1-10 átomos de carbono, preferentemente 1-8 átomos de carbono y, más preferentemente, 1-4 átomos de carbono.

- 25 El término "heterociclo" como se usa en la presente memoria descriptiva se define como un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, aromático o no aromático, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O o N o S o sus combinaciones, que interrumpe la estructura del anillo carbocíclico. Ejemplos incluyen, pero sin limitación, furilo, pirrolo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isooxazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantínilo, hipoxantínilo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

- 30 El término "arilo", como se usa en la presente memoria descriptiva, se define por incluir un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono mediante la separación de un átomo de hidrógeno, como fenilo o naftilo. Ejemplos incluyen, pero sin imitación, fenilo o naftilo.

El término "H", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un átomo de hidrógeno.

- 35 El término "O", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un átomo de oxígeno.

El término "S", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un átomo de azufre.

El término "N", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un átomo de nitrógeno.

El término "amino", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo de fórmula -NH<sub>2</sub>.

- 40 El término "amida", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH- o -NHC(O)-.

El término “halógeno”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

El término “carbonilo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo de fórmula  $-C=O$ .

5 El término “carboxilo”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un grupo de fórmula  $-C(O)O-$  o  $-OC(O)-$ .

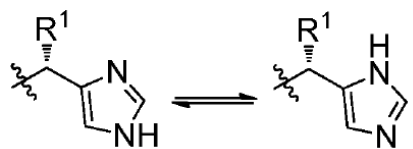
Generalmente  $R^1$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ . Preferentemente  $R^1$  es alquilo  $C_{1-3}$ . Lo más preferentemente,  $R^1$  es metilo.

Generalmente,  $R^2$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ . Preferentemente,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-3}$ . Lo más preferentemente,  $R^2$  es metilo.

Generalmente,  $R^3$  es H, alquilo  $C_{1-10}$ , heterociclo o arilo. Preferentemente,  $R^3$  es H, fenilo o alquilo  $C_{1-10}$ . Lo más preferentemente,  $R^3$  es H.

10 Generalmente, R es alquilo  $C_{1-10}$ , heterociclo o arilo. Preferentemente, R es metilo, iso-butilo, terc-butilo, iso-propilo, etilfenilo, fenilo, 2-amino-1-feniletilo, 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-2-metil-prop-1-ilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo o 2-(2-amino-acetilamino)-2-metil-prop-1-ilo. Lo más preferentemente, los grupos R son terc-butilo o iso-propilo.

15 Como se usa en la presente memoria descriptiva, “tautómero” se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles adyacentes. El procedimiento de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden experimentar cualquier tautomerización posible que esté en las características físicas del compuesto. Lo que sigue es un ejemplo de tautomerización que se puede producir en los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva:



Los compuestos de la invención son:

- 20 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;
- 25 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.
- 30 Intermedios de la invención son:  
 éster 3-[(S)-1-(1-iso-butiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;  
 éster 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;  
 éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;  
 éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;
- 35 éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-metil-butírico;  
 éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido fenil-propiónico;  
 éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;  
 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

5 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

10 Algunos compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III y algunos de sus intermedios tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración (R) o (S), dicha indicación (R) y (S) se usa en correspondencia con las normas descritas en la publicación Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13.

Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no está explícitamente indicado en la fórmula anterior, estas formas está previsto que estén incluidas en el alcance de la presente invención.

15 Los compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III y sus sales pueden estar en la forma de un solvato, que está incluido dentro del alcance de la presente invención. Estos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

20 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos o nulos. Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sales de bases o ácidos no tóxicas terapéuticamente activos, que con capaces de formar los compuestos de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. La forma de sal por adición de ácidos de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III que se produce en su forma libre en forma como una base se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, pero sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; o un ácido orgánico como, por ejemplo, pero sin limitación, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, poli(ácido glutámico), ácido nafataleno-sulfónico, ácido nafataleno-disulfónico y ácido poli(galacturónico) así como sales por adición de bases como las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos como sodio, potasio y calcio y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zurich, 2002, 329-345).

30 Los compuestos pueden ser administrados también en forma de sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica que incluyen específicamente, pero sin limitación, las sales de amonio cuaternario de fórmula  $-NY^+Z^-$ , en la que Y es hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contraión que incluye, pero sin limitación, cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamato, mandelato, benzoato y difenilacetato).

40 En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser combatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su receptor.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en la forma de un sólido, una solución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela, un liposoma y similares, en la que la composición resultante contiene uno o más compuestos de la presente invención, como un ingrediente activo, mezclados con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones enterales o parenterales. Los compuestos de la invención pueden combinarse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables y no tóxicos habituales para comprimidos, granulados, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma de uso adecuada. Los vehículos que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros vehículos adecuados para ser usados en la fabricación de preparaciones en forma sólida, semisólida o líquida. Además se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. Los compuestos de la invención están incluidos en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el procedimiento o estado de enfermedad.

55 Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, píldoras, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso por vía oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes

seleccionados entre el grupo que consiste en un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes para dar sabor como menta, esencia de gaulteria o cerezas, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y agradables. Los comprimidos que contienen compuestos de la invención mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos pueden fabricarse también mediante métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes granulantes y disgregantes como almidón de maíz, almidón de patata o ácido alginico; (3) agentes aglutinantes como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga y (4) agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. En algunos casos las formulaciones para un uso por vía oral pueden estar en la forma de cápsulas de gelatina dura en las que los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Pueden estar también en la forma de cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión inyectable esterilizada. Esta suspensión puede ser formulada según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensoros. La preparación inyectable esterilizada puede ser también una solución o suspensión inyectable esterilizada en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Los aceites esterilizados fijos son convencionalmente empleados como un disolvente o medio suspensor. Para estos fines se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluidos mono- o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluido ácido oleico), aceites vegetales que se producen de forma natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc. o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo o similares. Se pueden incorporar tampones, conservantes, antioxidantes y similares en la medida necesaria.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para la aplicación terapéutica. La presente invención se refiere también al método para fabricar un medicamento destinado a una aplicación terapéutica en la que se usa un compuesto que tiene la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III general o un derivado o sal farmacéuticamente activo del mismo.

Debido a que los sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en la gravedad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja a la discreción del facultativo. Al paciente se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similar, u otras vías pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente sufre náuseas. Estas otras vías pueden incluir, sin excepción, los modos de administración transdérmico, parenteral, subcutáneo, intranasal, a través de implantes, intratecal, intravitreal, tópica en los ojos, parte posterior de los ojos, intramuscular, intravenosa e intratecal. La cantidad real de compuesto que va a ser administrado en cualquier caso dado será determinada por un facultativo teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, como la gravedad del estado, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del estado y la vía de administración. Adicionalmente, las formulaciones pueden ser diseñadas para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un período de tiempo dado, o para regular cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

Los profármacos de éster de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser administrados a través de vías diferentes que incluyen, pero sin limitación, gotas oculares tópicas, inyección directa, aplicación en la parte posterior del ojo o formulaciones que mejoren adicionalmente la duración prolongada de acciones como un granulado, suspensión, gel de liberación lenta, o dispositivos de suministro sostenido como cualquier sistema de suministro de fármacos (DDS) adecuado conocido en la técnica. Aunque es preferida la administración tópica, este compuesto se puede usar también en un implante intraocular, como se describe en la patente de EE.UU. 7.931.909, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva. Estos implantes intraoculares biocompatibles incluyen profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y polímero asociado con profármacos de ésteres de [3-(1-(7H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para facilitar su liberación en un ojo durante un período de tiempo prolongado. Las formulaciones oftálmicas de productos de fármacos son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. nº 20050059583, nº 20050277584, patentes de EE.UU. nº 7.297.679 y nº 200700159691; y patentes de EE.UU. nº 5.474.979 y 6.582.718, cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria descriptiva como referencia. Los profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol pueden ser formulados con componentes mejoradores de la eficacia como se describe en la patente de EE.UU. número 7.491.383 B2, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva en su totalidad.



En un aspecto de la invención, dicha presión intraocular es rebajada durante al menos ocho (8) horas posteriores a la administración.

En un aspecto preferido de la invención, dicha presión intraocular es rebajada durante al menos diez (10) horas posteriores a la administración.

- 5 En un aspecto más preferido de la invención, dicha presión intraocular es rebajada durante al menos doce (12) horas posteriores a la administración.

Según la presente invención, la composición que se usa, en forma de una dosis única, para rebajar la presión intraocular durante al menos ocho (8) horas y, preferentemente, al menos diez (10) horas y, más preferentemente, durante al menos doce (12) horas, puede comprender de 0,0005 a 5 por ciento, preferentemente de 0,005 a 2 por ciento, más preferentemente de 0,05 a 2 por ciento en peso de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto de la invención, la composición que se usa, en forma de una dosis única, para rebajar la presión intraocular durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y, más preferentemente, durante al menos doce (12) horas, puede comprender de 0,01 a 5 por ciento, preferentemente de 0,01 a 2 por ciento, más preferentemente de 0,05 a 2 por ciento en peso de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En otro aspecto de la invención la composición que se usa, en forma de una dosificación única, para rebajar la presión intraocular durante al menos ocho (8) horas y, preferentemente, al menos diez (10) horas y, más preferentemente, al menos doce (12) horas, puede comprender de 0,01 a 5 por ciento, preferentemente de 0,01 a 2 por ciento, más preferentemente de 0,05 a 2 por ciento en peso de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En la formación de composiciones para una administración por vía tópica, las composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente como una solución en agua a un pH de 5,5 a 8,0, por ejemplo, aproximadamente 6,9. Dicha composición es formulada preferentemente en forma de unas gotas oculares adecuadas para una administración por vía tópica. Aunque el régimen exacto se deja a la discreción del facultativo, se recomienda que la solución sea aplicada por vía tópica colocando una gota en cada ojo una o dos veces, preferentemente una vez al día. Otros ingredientes que pueden ser deseables para ser usados en las preparaciones oftálmicas usadas en la presente invención incluyen conservantes, co-disolventes y agentes para conferir viscosidad; cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidratado, cloruro de magnesio hexahidratado, ácido bórico y borato de sodio decahidratado (como agentes tamponantes) y agua purificada (*Clinical ocular pharmacology* por Jimmy D. Bartlett, Siret D. Jaanus, 2008, pág. 266). Por tanto, los conservantes son necesarios para prevenir la contaminación durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: complejo de oxiclora estabilizado (comercializado bajo la marca registrada Purite™, complejo de dióxido de cloro estabilizado, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato de disodio, ácido sórbico, Onamer M u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica (*Review of Ophthalmology*, Junio 2001, Robert Noecker, MD). Un efecto secundario común de estos conservantes es la inflamabilidad.

25 De forma típica, para las composiciones utilizadas en la presente invención, la concentración eficaz del conservante variará en el intervalo de 0,001% a 1%, preferentemente de 0,01 a 0,5% en peso. En particular, el complejo de oxiclora estabilizado (Purite®) variará en el intervalo de 0,001 a 0,01% en peso.

- 30 La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede mejorarse mediante un tensioactivo u otro co-disolvente apropiado en la composición. Estos co-disolventes incluyen polisorbato 20,60 y 80, Pluronic® F-68, F-84 y P-103, ciclodextrina, Solutol u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Normalmente, estos co-disolventes son empleados en una cantidad de 0,01% a 2% en peso.

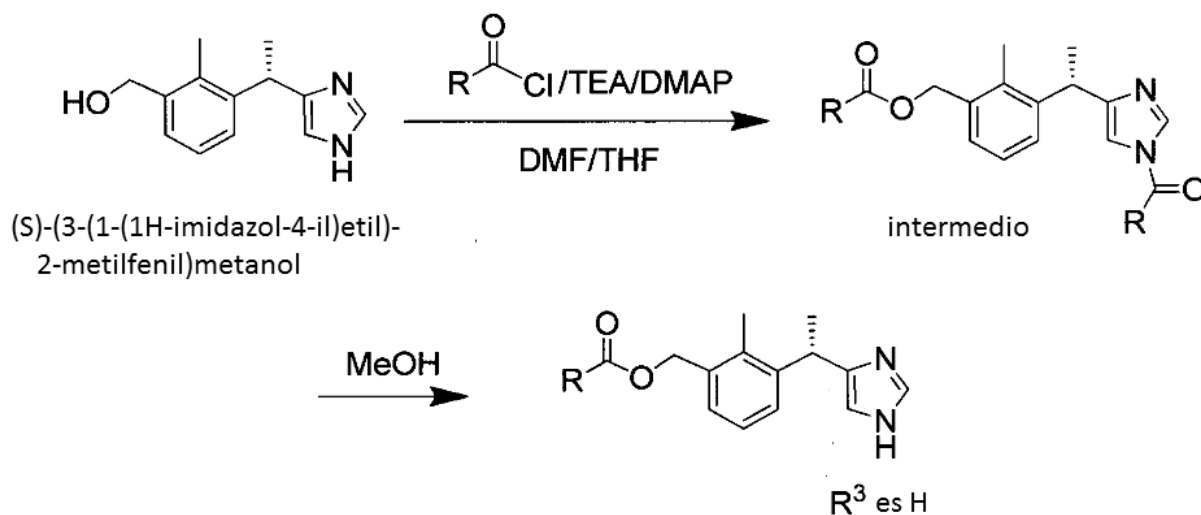
35 La viscosidad aumentada por encima de las soluciones acuosas simples puede ser deseable para aumentar la absorción ocular del compuesto activo, para disminuir la variabilidad en la dispensación de la formulación, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o mejorar de algún otro modo la formulación oftálmica. Estos agentes para conferir viscosidad incluyen como ejemplos poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Estos agentes son normalmente empleados en una cantidad de 0,01% a 2% en peso.

40 Las siguientes formulaciones son composiciones oftálmicas representativas de la invención para un uso por vía tópica cuando están indicadas para tratar la presión intraocular elevada asociada al glaucoma. En un ejemplo, la base libre de los profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o la base libre de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o la base libre de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol se disolvió en agua destilada esterilizada, se añadió ácido clorhídrico y se formó la sal clorhidrato del compuesto *in situ*. La solución se valoró con hidróxido de sodio hasta que el pH de la solución alcanzó un valor de 8,0. La concentración final de profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol es de 1% en peso. En

otro ejemplo, la base libre de los profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, la base libre de los de profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol o la base libre de los de profármacos de ésteres de (R)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol se disolvió en agua destilada esterilizada con ácido bórico, cloruro de benzalconio y glicerina.

- 5 El esquema sintético expuesto a continuación ilustra cómo se pueden preparar los compuestos para uso según la invención. Los expertos en la técnica serán capaces de modificar y/o adaptar rutinariamente el siguiente esquema para sintetizar cualquiera de los compuestos de la invención abarcados por la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III.

**Esquema general para sintetizar profármacos de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol**



- 10 En una primera etapa, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (CAS 189255-79-6) puede reaccionar con el cloruro de acilo deseado, en presencia de N,N-dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), trietilamina (TEA) y 4-dimetil-aminopiridina (DMAP). Después de un tratamiento típico mediante extracción, el residuo puede ser purificado mediante cromatografía líquida a presión media (MPLC) (0% a 40% de acetato de etilo en hexanos) para producir el compuesto intermedio en forma sólida.

- 15 En una segunda etapa, el intermedio obtenido en la primera reacción puede reaccionar con metanol (MeOH). El residuo puede ser purificado mediante MPLC (50% de acetato de etilo en hexanos y seguidamente amoniaco 5% 7N/metanol/diclorometano) para producir el compuesto deseado en forma de un sólido.

- 20 Debe entenderse que tanto la descripción general que antecede como la siguiente descripción detallada son ilustrativas y explicativas solamente y no son restrictivas de la invención reivindicada. Como se usa en la presente memoria descriptiva, el uso del singular incluye el plural salvo que se establezca específicamente otra cosa.

- 25 La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente enriquecidos farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto de la invención puede contener uno o más átomos isótopos enriquecidos o diferentes de la relación natural, como deuterio  $^2\text{H}$  (o D) en lugar de protio  $^1\text{H}$  (o H) o se usa material enriquecido en  $^{13}\text{C}$  en lugar de  $^{12}\text{C}$  y similares. Se pueden emplear sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en aspectos analíticos así como terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la vida media *in vivo* alterando el metabolismo (velocidad) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden ser preparados de acuerdo con las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos isotópicamente enriquecidos.

- 30 Los siguientes ejemplos son para fines ilustrativos y no están destinados, ni deben ser interpretados, como una limitación de la invención en modo alguno.

Los nombres de la IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos fueron generados con la versión 8 de la ACD.

- 35 Salvo que se especifique otra cosa en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos:

Los espectros de RMN se registraron en un dispositivo Varian de 300 MHz y se adquirieron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm en referencia al TMS interno o a la señal residual del disolvente.

Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no está descrita la síntesis se adquirieron de

distribuidores de productos químicos como Signa Aldrich, Fluka, Lancaster, sin embargo, algunos intermedios de reacción conocidos, para los que se menciona el número de registro CAS, se prepararon en el lugar de preparación siguiendo procedimientos conocidos.

Habitualmente, los compuestos de la invención fueron purificados mediante cromatografía de columna rápida.

5 En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

DCM	diclorometano
MeOH	metanol
CD <sub>3</sub> OD	metanol deuterado
NH <sub>3</sub>	amoníaco
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
DMF	N,N-dimetilformamida
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
EtOAc	acetato de etilo
<i>i</i> -PrOH	iso-propanol
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
MPLC	cromatografía líquida a presión media
DMF	dimetilformamida
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TA	temperatura ambiente
Boc-L-Valina	N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina
Boc-Glicina	N-(terc-butoxicarbonil)glicina
Boc-L-Fenilalanina	N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina
HCl	ácido clorhídrico
H <sub>2</sub> O	agua
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio

### Ejemplo 1

#### Intermedio 1 Éster 3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico

10 A una solución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (1,34 g, 6,2 mmol) en DMF (8 ml) y TF (50 ml), se añadieron TEA (3,5 ml, 24,8 mmol), DMAP (780 mg, 6,2 mmol) y cloruro de iso-butirilo (2,18 g, 20,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo de purificó mediante MPLC (0% a 40% de acetato de etilo en hexanos) para producir el Intermedio 1 en forma de un sólido.

15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 5 ppm): 1,15 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,26 (d, 6H, J=6,74Hz), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,58 (hept, J=7,03Hz, 1H), 3,34(hept, J=7,74Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15(s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

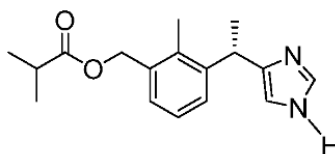
Los Intermedios 2-6 se prepararon de una manera similar al método descrito en el Ejemplo 1 partiendo de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol. El cloruro de acilo usado en cada caso y los resultados se recogen a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Intermedio número	Nombre IUPAC	Cloruro de acilo	RMN <sup>1</sup> H (Disolvente, δ ppm)
2	Éster 3-[(S)-1-[2,2-dimetilpropionil]-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico	Cloruro de pivaloilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,19 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)
3	Éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético	Cloruro de acetilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,55 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,39 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H)
4	Éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico	Cloruro de benzoilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,58 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,46 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,79 (d, J=7,33Hz, 2H), 8,00 (d, J=7,33Hz, 2H), 8,09 (s, 1H)
5	Éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-metil-butírico	Cloruro de metilbutanoilo	(CD <sub>3</sub> OD): 0,91 (d, J=6,44 Hz, 6H), 1,01 (d, J=6,44Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,05 (hept, J=6,44Hz, 1H), 2,15-2,25 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81 (d, J=7,03Hz, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).
6	Éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico	Cloruro de fenilpropanoilo	(CD <sub>3</sub> OD): 1,52 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,64 (t, J=7,61Hz, 2H), 2,90 (t, J=7,61Hz, 2H), 3,04 (t, J=7,61Hz, 2H), 3,24 (t, J=7,61Hz, 2H), 4,34 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,08-7,248 (m, 14H), 8,25 (s, 1H).

## Ejemplo 2

## Compuesto 1 Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico



5

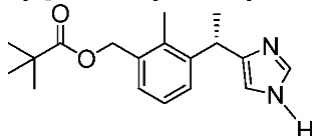
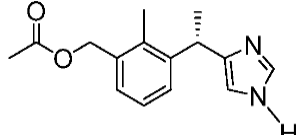
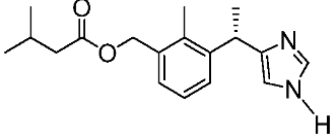
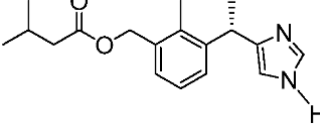
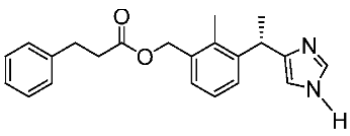
El Intermedio 1 se disolvió en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h y seguidamente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (50% de acetato de etilo en hexanos y seguidamente NH<sub>3</sub> 5% 7 N/MeOH/DCM) para producir el Compuesto 1 en forma de un sólido.

10 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 1,15 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (hept, J=7,03Hz, 1H), 4,42(c, J=7,03Hz, 1H), 5,15(s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

Los Compuestos 2-6 y el de la invención se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, haciendo reaccionar el correspondiente intermedio con metanol. Los resultados se recogen a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2

Comp. n°	Nombre IUPAC Estructura	Interm. n°	RMN <sup>1</sup> H (Disolvente, δ ppm)
2	Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-	2	(CD <sub>3</sub> OD): 1,19 (s, 9H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H),

	<p style="text-align: center;"><b>propiónico</b></p> 		5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
3	<p><b>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético</b></p> 	3	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H)
4	<p><b>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico</b></p> 	4	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,31 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,0 (d, J=7,33Hz, 2H).
5	<p><b>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico</b></p> 	5	(CD <sub>3</sub> OD): 0,93 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,07 (hept, J=7,03Hz, 1H), 2,21 (d, J=7,03Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).
6	<p><b>Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico</b></p> 	6	(CD <sub>3</sub> OD): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,65 (t, J=7,61Hz, 2H), 2,91 (t, J=7,61Hz, 2H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 3

#### Intermedio 7

#### 5 Éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

A una solución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (216 mg, 1,0 mmol) en DMF (2 ml) y THF (12 ml) se añadieron EDCI (671 mg, 3,5 mmol), DMAP (427 mg, 3,5 mmol) y Boc-L-Valina (651 mg, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h, se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (30% de acetato de etilo en hexanos) para producir el Intermedio 7 en forma de sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85-1,01 (m, 12H), 1,20-1,48 (m, 18H), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,01-2,20 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 5,15-5,29 (m, 2H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

#### 15 Ejemplo 4

#### Intermedio 8

#### Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico

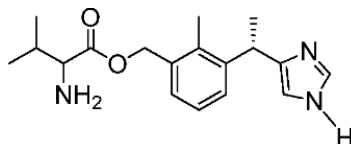
Se preparó el compuesto del título a partir del Intermedio 7 (600 mg, 0,98 mmol) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85-0,95 (m, 6H), 1,42 (m, 9H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,00 (d, J=6,15Hz, 1H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15-5,28 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 5

#### Compuesto 7

#### Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico



Al intermedio 8 (390 mg, 0,94 mmol) se añadió HCl 4 N en dioxano (8 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h y seguidamente se inactivó con H<sub>2</sub>O, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso y se extrajo con alcohol isopropílico al 25% en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (5% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH en DCM) para producir el compuesto 7 en forma de un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 1,96 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,28 (d, J=6,74Hz, 2H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 6

#### Intermedio 9

#### Éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

Se preparó el compuesto del título a partir de Compuesto 7 (490 mg, 1,55 mmol), Boc-L-Valina (1,01 g, 4,67 mmol), EDCI (1,04 g, 5,42 mmol) y DMAP (671 mg, 5,5 mmol) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85-0,92 (m, 12H), 1,43 (s, 9H), 1,55 (d, J=7,03Hz, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,14 (hept, J=6,60Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 3,88 (d, J=7,30Hz, 1H), 4,35 (d, J=6,90Hz, 1H), 4,42 (d, J=7,03Hz, 1H), 5,18-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 7

#### Intermedio 10

#### Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico

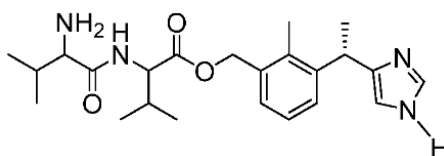
Se preparó el compuesto del título a partir de Intermedio 9 (750 mg, 1,05 mmol) en 30 ml de MeOH según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,89 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,54 (d, J=7,33Hz, 3H), 2,14 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,35-4,55 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,56 (s, 1H).

### Ejemplo 8

#### Compuesto 8

#### Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico



40

Se preparó el compuesto del título a partir del Intermedio 10 (450 mg, 0,87 mmol) en 8 ml de HCl 4 N/Dioxano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

5 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,85 (d, J=7,03Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,92 (d, J=7,3Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,2Hz, 3H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 1,94 (hept, J=5,2Hz, 1H), 2,14 (hept, J=6,2Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 3,18 (d, J=5,2Hz, 1H), 4,34 (d, J=6,2Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,21-5,26 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 9

#### Intermedio 11

10 **Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico**

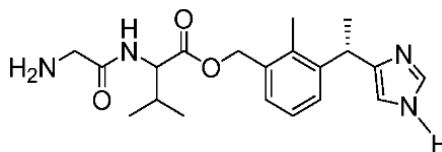
Se preparó el compuesto del título a partir del Compuesto 8 (405 mg, 1,28 mmol), Boc-Glicina (675 mg, 3,86 mmol), EDCI (859 mg, 4,48 mmol) y DMAP (547 mg, 4,48 mmol) según el procedimiento descrito en Ejemplo 3. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de columna usando 5% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH en DCM.

15 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,89 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 1,55 (d, J=7,30Hz, 3H), 2,14 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J=5,90Hz, 1H), 4,42(c, J=7,03Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 10

#### Compuesto 9

**Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico**



20 Se preparó el compuesto del título a partir de Intermedio 11 (320 mg, 0,68 mmol) con 10 ml de 4N HCl/Dioxano según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

25 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 0,89 (d, J=6,74Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,74Hz, 3H), 2,14 (hept, J=6,74Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 4,37 (d, J=5,90Hz, 1H), 4,42(c, J=7,03Hz, 1H), 5,20-5,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 11

#### Intermedio 12

**Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico**

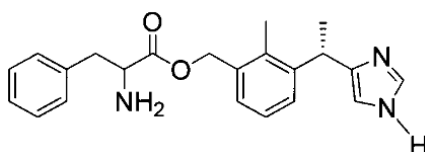
30 Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (216 mg, 1,0 mmol), Boc-L-Fenilalanina (795 mg, 3,0 mmol), EDCI (671 mg, 3,5 mmol) y DMAP(427 mg, 3,5 mmol) según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El Intermedio 12 se purificó mediante cromatografía de columna usando 35-100% de acetato de etilo en hexano.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 1,36 (s, 9H), 1,55 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,08-7,24 (m, 8H), 7,55 (s, 1H).

### Ejemplo 12

#### Compuesto 10

**Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico**



Se preparó el compuesto del título a partir del Intermedio 12 (240 mg, 0,52 mmol) con 8 ml de HCl 4 N/dioxano

según el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD; δ ppm): 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,73 (t, J=6,40Hz, 1H), 4,40 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13-5,18 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 5H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,55 (s, 1H).

El siguiente ensayo se usó para demostrar la potencia y selectividad de los compuestos según la invención.

#### 5 Ejemplo 13

Los animales experimentales usados fueron conejos Cutch-Belted (Myrtle's Rabbitry) machos de presión normal por encima de 6 meses de edad (n=4/compuesto/dosis seleccionada). Se administró por vía tópica una única gota (50 µl) de la formulación de fármaco, que produce 0,15% o 0,3% del metabolito activo cuando se hidroliza completamente en polisorbato 80 al 1% a pH 5,5 mediante una pipeta en el ojo derecho (ojo tratado) a aproximadamente 0700 horas. La IOP de los conejos (ojos tratados y sin tratar) se midió 0 horas antes y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después de la administración de la gota ocular tópica. La IOP en el momento de la administración de la gota ocular (0 horas) se usó como un valor basal. Antes de las mediciones tonométricas, se administró proparacaína al 0,05% (50 µl) a cada ojo. Las mediciones de la IOP tonométrica se obtuvieron con un pneumotonómetro Mentor. Adicionalmente, todos los estudios fueron enmascarados. Se dejó al menos 1 semana de tiempo de lavado para cada ratón entre las dosificaciones. Todos los animales fueron examinados.

Los datos recogidos de los compuestos de la presente invención, experimentos de IOP, mostraron que el profármaco de éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico tiene una capacidad de rebajar la IOP a la concentración ensayada que tiene una eficacia igual o comparable a Alphagan P® y tiene una duración de la presión intraocular más prolongada que Alphagan P® (Figura 1).

#### 20 Ejemplo 14

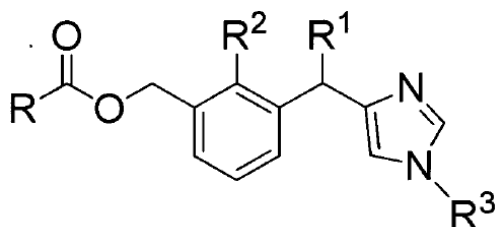
Este ejemplo muestra el efecto de rebajar la presión intraocular de una composición que contiene éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico en comparación con el placebo. La presión intraocular de los monos tratados con composición que contiene éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico mantienen la disminución de la presión intraocular hasta 24 horas.

25



## REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un compuesto que tiene la Fórmula I, sus enantiómeros individuales, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para ser usados para rebajar la presión intraocular en un ojo afectado de un paciente humano que necesita este tratamiento, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición;



Fórmula I

en la cual

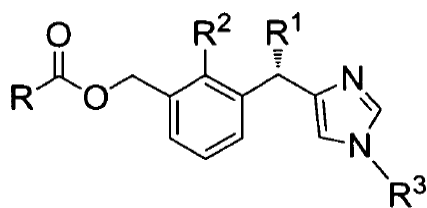
- 10  $R^1$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^2$  es H o alquilo  $C_{1-3}$ ;

$R^3$  es H; alquilo  $C_{1-10}$ ; un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros aromático o no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O o N o S o sus combinaciones; o un grupo arilo monocíclico o bicíclico de  $C_{6-10}$ ; y

- 15 R es un grupo alquilo  $C_{1-10}$  de cadena lineal o ramificado opcionalmente sustituido con grupos amino, grupos arilo y átomos de halógenos y un grupo metileno puede ser sustituido por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, -S- o -O; un heterociclo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros aromático o no aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre O o N o S o sus combinaciones, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con grupos alquilo  $C_{1-6}$ , amino, halógeno, -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -OC(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -NHC(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)NH(alquilo  $C_{1-6}$ ), -S(alquilo  $C_{1-6}$ ); o un grupo arilo monocíclico o bicíclico  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ , amino, halógeno, -O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -OC(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(OC)O(alquilo  $C_{1-6}$ ), -NHC(O)(alquilo  $C_{1-6}$ ), -C(O)NH(alquilo  $C_{1-6}$ ) o -S(alquilo  $C_{1-6}$ ).

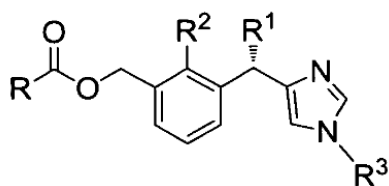
- 25 2. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto es de Fórmula II, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



Fórmula II

en la cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y R son como se definieron en la reivindicación 1.

- 30 3. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto es de Fórmula III, sus diastereoisómeros individuales, sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



Fórmula III

en la cual  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y R son como se definieron en la reivindicación 1.

4. Una composición para uso según la reivindicación 2, en la que  $R^1$  es alquilo  $C_{1-3}$ ,  $R^2$  es alquilo  $C_{1-3}$ ,  $R^3$  es H y R es alquilo  $C_{1-10}$ ; o en la que  $R^1$  es metilo,  $R^2$  es metilo,  $R^3$  es H y R es alquilo  $C_{1-4}$ .

5. Una composición para uso según la reivindicación 2, en la que el compuesto se selecciona entre:

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

5 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico;

10 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico; o

en la que el compuesto se selecciona entre:

15 éster 3-[(S)-1-(1-iso-butiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

éster 3-[(S)-1-[1-(2,2-dimetil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-(1-acetil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

éster 3-[(S)-1-(1-benzoil-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;

éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido 3-metil-butírico;

20 éster 2-metil-3-[(S)-1-[1-(3-fenil-propionil)-1H-imidazol-4-il]-etil]-bencílico de ácido fenil-propiónico;

éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxi-carbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico;

25 éster 3-[(S)-1-[1-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butiril)-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-acetilamino)-3-metil-butírico;

30 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenil-propiónico.

6. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular basal durante al menos ocho (8) horas; o

en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular basal durante al menos diez (10) horas; o

35 en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular basal durante al menos doce (12) horas.

7. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende de 0,0005% a 5% en peso de un compuesto seleccionado entre:

éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;

40 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;

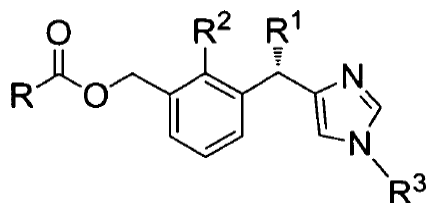
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;

- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;
- 5 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
- en la que la composición comprende de 0,005% a 2% en peso de un compuesto seleccionado entre:
- 10 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-yl)-etil]-2-metil-bencílico del ácido iso-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-yl)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido acético;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido benzoico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 3-metil-butírico;
- 15 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 3-fenil-propiónico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2-amino-3-metil-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico; y  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2-amino-3-fenil-propiónico;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende de 0,05% a 2% en peso de un compuesto seleccionado entre:
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido iso-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 25 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido acético;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido benzoico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-metil-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 3-fenil-propiónico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;
- 30 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;  
éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente de
- 35 0,001% a 1% en peso de un conservante.
10. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente de 0,01% a 0,5% en peso de un conservante.
11. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente de 0,001% a 0,01% en peso de un conservante.

12. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente de 0,01% a 1% en peso de un co-disolvente.

13. Una composición para uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende adicionalmente de 0,01% a 2% en peso de un agente para conferir viscosidad.

5 14. Una composición farmacéutica para ser usada para rebajar la presión intraocular en un ojo afectado de un sujeto, que comprende un compuesto que tiene una estructura



Fórmula II

en la cual R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R son como se definieron en la reivindicación 1.

- 10 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en la que el compuesto se selecciona entre:
- éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido iso-butírico;
  - éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2,2-dimetil-propiónico;
  - éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido acético;
  - éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido benzoico;

15 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-metil-butírico;

    - éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 3-fenil-propiónico;
    - éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-metil-butírico;
    - éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butírico;
    - éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-(2-amino-acetilamino)-3-metil-butírico;

20 éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico de ácido 2-amino-3-fenil-propiónico.

FIGURA 1

