

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 572**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04014078 .2**

96 Fecha de presentación: **13.08.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1459743**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.09.2004**

54 Título: **AGENTE PARA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE GLAUCOMA.**

30 Prioridad:
17.08.1998 JP 24776298
28.04.1999 JP 12296099

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.01.2012

73 Titular/es:
SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.
5-8, HIRANOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP y
mitsubishi tanabe PHARMA CORPORATION

72 Inventor/es:
Azuma, Mitsuyoshi;
Yoshida, Yukuo;
Waki, Mitsunori y
Uehata, Masayoshi

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 372 572 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

Agente para profilaxis y tratamiento de glaucoma

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto y un agente para la profilaxis y tratamiento de glaucoma. Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto y un agente para la profilaxis y tratamiento de glaucoma, que comprende dicho compuesto que tiene una actividad inhibidora de quinasa Rho como un ingrediente activo.

10 El glaucoma está causado por una presión interna anormalmente alta del globo ocular, en donde la presión interna anormalmente alta provoca defectos en el campo visual y pérdida de visión, que deterioran progresivamente la vista y pueden llegar a producir ceguera. Normalmente, el humor acuoso circula continuamente en el globo ocular y mantiene una presión intraocular constante (10 - 20 mmHg). La presión se mantiene por la circulación de la sangre y los linfocitos, por la elasticidad de la pared del globo ocular, el estado de los nervios de control y similares. Una anomalía en cualquiera de ellos da como resultado una elevación de la presión intraocular, que puede evolucionar a glaucoma.

15 Con el fin de prevenir el aumento de la presión intraocular o reducir una presión intraocular en ascenso, se han usado diversos medicamentos para la profilaxis y el tratamiento de glaucoma. Colirios conocidos para la terapia de glaucoma incluyen agonistas simpáticos tales como epinefrina, dipivefrina y similares. Sin embargo, debido a su acción midriática, estos colirios aumentan el cierre del ángulo cuando se administran para tratar glaucoma de ángulo estrecho y pueden causar no sólo un aumento agudo de la presión intraocular, sino también hipertensión y depósitos pigmentarios. Además, los agonistas parasimpáticos tales como pilocarpina y similares causan efectos secundarios perjudiciales tales como oscurecimiento del campo visual debido a miosis y congestión ocular, quistes de iris, sinequias posteriores, cataratas, desprendimiento de retina y similares después de uso a largo plazo. Además de esos medicamentos, han sido muy utilizados los bloqueantes β -adrenérgicos, tales como timolol, pindolol y similares, ya que disminuyen la presión intraocular inhibiendo la producción de humor acuoso sin actuar sobre la pupila. Sin embargo, su uso es limitado, ya que se han descrito casos de efectos secundarios perjudiciales tales como sensación local de ojo seco, blefaritis alérgica, queratitis superficial y similares, así como efectos sistémicos secundarios perjudiciales tales como bradicardia, insuficiencia cardíaca, crisis de asma y similares con el uso de bloqueantes β -adrenérgicos. Estos efectos secundarios perjudiciales impiden la administración de los bloqueantes a pacientes que padecen estos síntomas. Un indicio reciente de un efecto estimulador de pérdida de humor acuoso de los bloqueantes α 1-adrenérgicos también sugiere el uso potencial de hidrocloreuro de bunazosina y similares como un nuevo agente terapéutico para tratar el glaucoma (Ikuo Azuma, Folia Ophthalmol. Jpn., 42, 710 - 714, 1991). Sin embargo, los bloqueantes α 1-adrenérgicos inevitablemente van asociados a inyección conjuntival y miosis debido a su acción vasodilatadora.

35 Mientras tanto, se ha descrito un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho que presenta un efecto hipotensivo sobre varios modelos de hipertensión en animales (Masayoshi Uehata, et al., Nature 389, 990 - 994, 1997). Se ha confirmado que la quinasa Rho está presente en las células epiteliales corneales (Nirmala SundarRaj. Et al., IOVS, 39(7) 1266 - 1272, 1998). Sin embargo, se desconoce si la quinasa Rho está presente en otros tejidos oftálmicos.

40 El uso farmacéutico del compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho está descrito en WO-A-98/06433 y, como uso en la área oftálmica, se describe que es útil en retinopatía. Sin embargo, WO-A-98/06433 no describe su utilidad contra el glaucoma ni se sugiere que pueda tener ese efecto.

45 Como compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho, se ha descrito un compuesto de fórmula (I), que se mencionará más adelante, (WO-A-98/06433). El compuesto de fórmula (I) ya es conocido por su utilidad como agente para la profilaxis y el tratamiento de trastornos de los órganos del aparato circulatorio, tales como las arterias coronarias, cerebrales, renales, periféricas y similares (por ejemplo, como agente para tratar la hipertensión, agente para tratar la angina de pecho, agente para tratar trastornos de la circulación renal y periférica, agente para suprimir la contracción cerebrovascular y similares), que es potente y tiene una duración prolongada de su acción, y también como un agente para tratar el asma (JP-A-62 - 89679, JP-A-3 - 218356, JP-A-4 - 273821, JP-A-5 - 194401, JP-A-6 - 41080 y WO-A-95/28387).

50 JP-A-8 - 198876 se refiere a la preparación de monohidrato de monometanosulfonato de trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida, que es, *inter alia*, útil para el tratamiento de glaucoma.

Sin embargo, estos compuestos de fórmula (I') no están descritos como compuestos útiles para tratar glaucoma y no hay descripción alguna que sugiera tal utilidad.

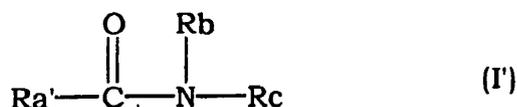
Descripción de la invención

5 La presente invención tiene por objeto resolverlos problemas mencionados anteriormente y proporciona un compuesto y un agente para la profilaxis y tratamiento de glaucoma, que es superior en su efecto profiláctico y terapéutico sobre el glaucoma.

10 Los presentes inventores han realizado intensos estudios y han descubierto que un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho también tiene una acción reductora de la presión intraocular, una acción mejoradora del flujo sanguíneo en el disco óptico y una acción estimuladora del drenaje de fluido acuoso, y es útil para la profilaxis y tratamiento de varios tipos de glaucoma, lo que ha culminado en la presente invención.

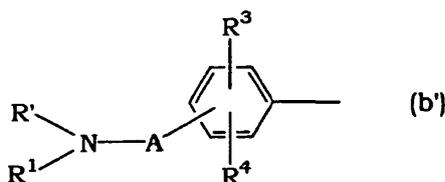
Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Un compuesto con actividad de quinasa Rho, que tiene la fórmula siguiente (I')



en donde

15 Ra' es un grupo de la fórmula



en donde

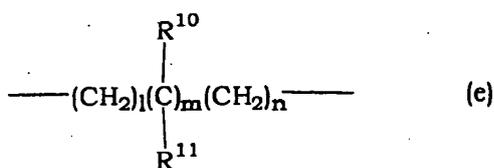
20 R' es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo,

25 R¹ es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo o R' y R¹ tomados juntos, y junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo que tiene en el anillo opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

R² es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,

30 R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, amino, alquilamino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, aralquilo, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o azida y

A es un grupo de la fórmula



en donde R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo, aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo, carboxi o alcoxicarbonilo o R^{10} y R^{11} tomados juntos indican un grupo que forma cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, y l, m y n son cada uno 0 o un entero de 1 - 3,

- 5 Rb es un hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, un aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un aminoalquilo o un mono- o di-alquilaminoalquilo; y

Rc es un heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, un isómero óptico o cis-trans del mismo y/o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable,

para uso en la profilaxis y el tratamiento de glaucoma.

- 10 (2) El compuesto de (1) anteriormente, en donde el compuesto es (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida, (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida y/o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

(3) El compuesto de (1) o (2) anteriormente en donde el compuesto es (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 15 (4) El compuesto de (1) a (3) anteriormente en donde la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es una sal, en donde el ácido es un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido salicílico.

- 20 (5) El compuesto de (1) a (4) anteriormente, en donde la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido clorhídrico.

(6) El compuesto de (1) anteriormente para administración a un sitio concreto en el ojo.

(7) El compuesto de (6) anteriormente para administración en forma de un colirio.

(8) Un agente que comprende el compuesto de uno cualquiera de (1) a (7) anteriormente para usar en la profilaxis y el tratamiento de glaucoma.

25 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 es una gráfica que muestra el efecto del colirio del Ejemplo 1 sobre la presión intraocular normal, en donde las ordenadas representan presión intraocular, las abscisas representan tiempo después de la instilación, • representa el ojo instilado con el colirio del Ejemplo 1 y ○ representa el ojo control (n=6, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001).

- 30 Fig. 2 es una gráfica que muestra el efecto del colirio del Ejemplo 1 sobre la cinética del flujo sanguíneo en el disco óptico, en donde las ordenadas representan flujo sanguíneo relativo en el disco óptico, las abscisas representan tiempo después de la instilación, ● representa el ojo instilado con el colirio del Ejemplo 1 y ○ representa ojo control (n=6, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001).

- 35 Fig. 3 es una gráfica que muestra el efecto del compuesto sobre la contracción del músculo ciliar por carbacol, en donde las ordenadas representan velocidad de contracción del músculo ciliar, las abscisas representan concentración de carbacol, ○ representa control, • representa adición de compuesto A 1×10^{-5} M, ■ representa adición de compuesto A 3×10^{-6} M y ▲ representa adición de compuesto A 1×10^{-6} M.

- 40 Fig. 4 es una gráfica que muestra el efecto de los colirios del Ejemplo 2 [0,1 % de compuesto A] (a) y del Ejemplo 5 [0,1 % de compuesto C] (b) sobre la presión intraocular normal, en donde las ordenadas representan presión intraocular, las abscisas representan tiempo después de la instilación, ● representa el ojo instilado con el colirio y ○ representa ojo control (n=6, * p<0,05, ** p<0,01 ensayo t de Student).

Fig. 5 es una gráfica que muestra el efecto de los colirios del Ejemplo 3 [0,03 % de compuesto A] (a) y del Ejemplo 4 [0,03 % de compuesto B] (b) sobre la presión intraocular normal, en donde las ordenadas representan presión intraocular, las abscisas representan tiempo después de la instilación, ● representa el ojo instilado con el colirio y ○ representa ojo control (n=6, * p<0,05 ensayo t de Student).

- 45 Fig. 6 es una gráfica que muestra el efecto de los colirios del Ejemplo 6 [0,03 % de compuesto C] (c) y del Ejemplo 7 [0,03 % de compuesto D](d) sobre la presión intraocular normal, en donde las ordenadas representan presión

intraocular, las abscisas representan tiempo después de la instilación, ● representa el ojo instilado con el colirio y ○ representa ojo control (n=6, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 ensayo t de Student).

5 Fig. 7 es una gráfica que muestra el efecto de los colirios del Ejemplo 2 [0,1 % de compuesto A] (a) y del Ejemplo 5 [0,1 % de compuesto C] (b) sobre la cinética del flujo sanguíneo en el disco óptico, en donde las ordenadas representan flujo sanguíneo relativo en el disco óptico, las abscisas representan tiempo después de la instilación, ● representa el ojo instilado con el colirio y ○ representa ojo control (n=6, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 ensayo t para pares de valores).

Descripción detallada de la invención

10 En la presente invención, el glaucoma se ejemplifica por glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de presión normal, glaucoma de hipersecreción, hipertensión ocular, glaucoma con cierre agudo del ángulo, glaucoma crónico de ángulo estrecho, síndrome del iris plateau, glaucoma por mecanismos combinados, glaucoma por esteroides, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario, glaucoma secundario asociado con amiloidosis, glaucoma neovascular, glaucoma maligno.

15 En la presente invención, la quinasa Rho significa serinal/treonina quinasa activada junto con la activación de Rho. Por ejemplo, se pueden citar ROK α (ROCKII:Leung, T. et al, J. Biol. Chem., 270, 29051 - 29054, 1995), p160 ROCK (ROK β , ROCK-I:Ishizaki, T. et al, The EMBO J., 15(8), 1885 - 1893, 1996) y otras proteínas que tienen una actividad de serina/treonina quinasa .

20 Los compuestos que tienen una actividad inhibidora de quinasa Rho usados como ingrediente activo en la presente invención son los compuestos de fórmula (I'). En la presente invención, se puede usar a solas un compuesto que tiene una clase de actividad inhibidora de quinasa Rho o, si es necesario, se pueden usar varias clases de los compuestos.

En el presente memoria descriptiva, cada símbolo de la fórmula (I') se define como sigue.

25 Alquilo en R' y R¹ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, que se ejemplifica por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dando preferencia a alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono.

Cicloalquilo en R' y R¹ tiene 3 a 7 átomos de carbono y se ejemplifica por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

30 Cicloalquilalquilo en R' y R¹ es aquél en que el resto cicloalquilo es el cicloalquilo mencionado anteriormente que tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares), que se ejemplifica por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilpropilo, ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilbutilo, cicloheptilbutilo, ciclopropilhexilo, ciclopentilhexilo, ciclohexilhexilo, cicloheptilhexilo.

35 Aralquilo en R' y R¹ es aquél en que el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y se ejemplifica por fenilalquilo tal como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y similares.

40 El sustituyente de cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo y aralquilo opcionalmente sustituido en el anillo en R' y R¹ es halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor y yodo), alquilo (igual que alquilo en R' y R¹), alcoxi (alcoxi lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi), aralquilo (igual que aralquilo en R' y R¹) o haloalquilo (alquilo en R' y R¹ que está sustituido con 1 - 5 halógeno y ejemplificado por fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo y similares), nitro, amino, ciano, azida.

45 El grupo formado por R' y R¹ en combinación con el átomo de nitrógeno adyacente, que forma un heterociclo que tiene en el anillo opcionalmente un átomo de oxígeno, átomo de azufre u opcionalmente átomo de nitrógeno sustituido es preferiblemente un anillo de 5 o 6 miembros y un anillo enlazado del mismo. Ejemplos del mismo incluyen 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-imidazolilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo. El sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido se ejemplifica por alquilo, aralquilo, haloalquilo. Como se usa en este documento, alquilo, aralquilo y haloalquilo son como se ha definido para R' y R¹.

Alquilo en R² es como se ha definido para R' y R¹.

Halógeno, alquilo, alcoxi y aralquilo en R³ y R⁴ son como se ha definido para R' y R¹.

- Acilo en R^3 y R^4 es alcanilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, pivaloilo), benzoilo o fenilalcanoilo en donde el resto alcanilo tiene 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo).
- 5 Alquilamino en R^3 y R^4 es aquél en que el resto alquilo es alquilamino que tiene alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino.
- Acilamino en R^3 y R^4 es aquél en que el resto acilo es alcanilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, bencilo o el resto alcanilo es fenilalcanoilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, pivaloilamino, benzoilamino, fenilacetilamino, fenilpropionilamino, fenilbutirilamino.
- 10 Alquiltio en R^3 y R^4 es aquél en que el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio.
- Aralquilo en R^3 y R^4 es aquél en que el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por benciloxi, 1-feniletiloxi, 2-feniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi.
- 15 Aralquiltio en R^3 y R^4 es aquél en que el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por benciltio, 1-feniletiltio, 2-feniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio.
- Alcoxicarbonilo en R^3 y R^4 es aquél en que el resto alcoxi es alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo.
- 20 Alquilcarbamoilo en R^3 y R^4 es carbamoilo mono- o di-sustituido con alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo.
- 25 Hidroxialquilo en R^{10} y R^{11} es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con 1 a 3 grupos hidroxilo, que se ejemplifica por hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, 1-hidroxi etilo, 3-hidroxi propilo, 4-hidroxi butilo. Alquilo en R^{10} y R^{11} es como se ha definido para R' y R^1 ; haloalquilo y alcoxicarbonilo en R^{10} y R^{11} son como se ha definido para R' y R^1 ; aralquilo en R^{10} y R^{11} es como se ha definido para R' y R^1 ; y cicloalquilo formado por R^{10} y R^{11} en combinación es el mismo cicloalquilo que en R' y R^1 .
- Alquilo en R_b es como se ha definido para R' y R^1 .
- Aralquilo en R_b es como se ha definido para R' y R^1 .
- 30 Aminoalquilo en R_b es a alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con amino, que se ejemplifica por aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo y 6-aminohexilo.
- Mono- o dialquilaminoalquilo en R_b es aminoalquilo mono- o di-sustituido con alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por metilaminometilo, dimetilaminometilo, etilaminometilo, dietilaminometilo, propilaminometilo, dipropilaminometilo, butilaminometilo, dibutilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo y 2-dietilaminoetilo.
- 35 El heterociclo en R_c , cuando es un anillo individual que contiene nitrógeno, es piridina, pirimidina, piridazina, triazina, pirazol, triazol, y cuando es un anillo condensado, se ejemplifica por pirrolopiridina (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 1H-pirrolo[3,4-b]piridina), pirazolopiridina (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina), imidazopiridina (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina), pirrolopirimidina (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina), pirazolopirimidina (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina), imidazopirimidina (por ejemplo, imidazo[1,2-a]pirimidina, 1H-imidazo[4,5-d]pirimidina), pirrolotriazina (por ejemplo, pirrolo[1,2-a]-1,3,5-triazina, pirrolo[2,1-f]-1,2,4-triazina), pirazolotriazina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina), triazolopiridina (por ejemplo, 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridina), triazolopirimidina (por ejemplo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidina, 1H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina), cinnolina, quinazolina, quinolina, piridopiridazina (por ejemplo, pirido[2,3-c]piridazina), piridopirazina (por ejemplo, pirido[2,3-b]pirazina), piridopirimidina (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina), pirimidopirimidina (por ejemplo, pirimido[4,5-d]pirimidina, pirimido[5,4-d]pirimidina), pirazinopirimidina (por ejemplo, pirazino[2,3-d]pirimidina), naftiridina (por ejemplo, 1,8-naftiridina), tetrazolopirimidina (por ejemplo, tetrazolo[1,5-a]pirimidina), tienopiridina (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridina), tienopirimidina (por ejemplo, tieno[2,3-d]pirimidina), tiazolopiridina (por ejemplo, tiazolo[4,5-b]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina), tiazolopirimidina (por ejemplo, tiazolo[4,5-d]pirimidina, tiazolo[5,4-d]pirimidina), oxazolopiridina (por ejemplo, oxazolo[4,5-b]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina), oxazolopirimidina (por ejemplo, oxazolo[4,5-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina), furopiridina (por ejemplo, furo[2,3-b]piridina, furo[3,2-b]piridina), furopirimidina (por ejemplo, furo[2,3-d]pirimidina, furo[3,2-d]pirimidina), 2,3-dihidropirrolopiridina (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina), 2,3-dihidropirrolopirimidina (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina,

- 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,2-d]pirimidina), 5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinas. Cuando estos anillos forman un anillo aromático hidrogenado, el átomo de carbono en el anillo puede ser carbonílico e incluye, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-oxopirrolpiridina, 2,3-dihidro-2,3-dioxopirrolpiridina, 7,8-dihidro-7-oxo-1,8-naftiridina, 5,6,7,8-tetrahidro-7-oxo-1,8-naftiridina, prefiriéndose piridina y pirrolopiridina.
- Estos anillos pueden estar sustituidos con un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, ciano, formilo, acilo, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, azida, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alcóxialquilo (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo), hidrazino opcionalmente sustituido.
- Como se usa en este documento, el sustituyente de hidrazino opcionalmente sustituido incluye alquilo, aralquilo, nitro, ciano, en donde alquilo y aralquilo son como se han definido para R' y R¹ y se ejemplifican por metilhidrazino, etilhidrazino, bencilhidrazino.
- El compuesto de la fórmula (I') se ejemplifica por ciertos compuestos entre los siguientes.
- Los compuestos que no caen bajo el alcance de la fórmula general de la reivindicación 1 no forman parte de la presente invención.
- (1) 4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- (2) 1-benciloxicarbonil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (3) 1-benzoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (4) 1-propil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (5) [3-(2-(2-tienilmetil)fenoxi)-2-hidroxiopropil]-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (6) 4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (7) 1-bencil-4-(4-piridilcarbamoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina
- (8) 3-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (9) 1-bencil-3-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (10) 1-(2-(4-benciloxifenoxi)etil)-4-(N-(2-piridil)-N-bencilcarbamoil)piridina
- (11) 1-formil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (12) 4-(3-piridilcarbamoil)piperidina
- (13) 1-isopropil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (14) 1-metil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (15) 1-hexil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (16) 1-bencil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (17) 1-(2-feniletíl)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (18) 1-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (19) 1-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- (20) 1-(2-(4-clorofenil)etil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (21) 1-difenilmetil-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- (22) 1-[2-(4-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazina-6-il)fenil)etil]-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- (23) 1-(4-(4,5-dihidro-2-furil)fenil)-4-(4-piridilcarbamoil)-piperidina
- (24) 1-(2-nitrofenil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (25) 1-(2-aminofenil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina

- (26) 1-nicotinoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(27) 1-isonicotinoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(28) 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(29) 1-acetil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 5 (30) 1-(3-(4-fluorobenzoil)propil)-4-(4-piridilcarbamoil)-piperidina
(31) 1-(3-(4-fluorobenzoil)propil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
(32) 1-(1-(4-hidroxibenzoil)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
(33) 1-(1-(4-benciloxibenzoil)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
(34) 1-(2-(4-hidroxifenoxi)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
- 10 (35) 1-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiutil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(36) 1-(1-metil-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxiutil)-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
(37) 1-cinnamil-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
(38) 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-(4-piridilcarbamoil)-piperidina
(39) 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-(3-piridilcarbamoil)-piperidina
- 15 (40) 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
(41) 1-(2-feniletil)-4-[N-(2-piridil)-N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)carbamoil]piperidina
(42) 1-benciloxicarbonil-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
(43) 1-(3-clorofenil)carbamoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(44) 1-[N-(2-piridil)-N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)-carbamoil]piperidina
- 20 (45) 1-metil-4-(4-piridilcarbamoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina
(46) 1-nicotinoil-3-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(47) 1-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(48) 1-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(49) 1-(4-nitrobencil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 25 (50) 1-hexil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(51) 1-benciloxicarbonil-4-(2-cloro-4-piridilcarbamoil)piperidina
(52) 4-(2-cloro-4-piridilcarbamoil)piperidina
(53) 1-(2-cloronicotinoil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(54) 3-(2-cloro-4-piridilcarbamoil)piperidina
- 30 (55) 1-(4-ftalimidobutil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(56) 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxicinnamoil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(57) 1-carbamoilmetil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
(58) 1-benciloxicarbonil-4-(5-nitro-2-piridilcarbamoil)piperidina
(59) 4-(5-nitro-2-piridilcarbamoil)piperidina
- 35 (60) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
(61) trans-4-aminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano

- (62) trans-4-formamidometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (63) trans-4-dimetilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (64) N-bencilidene-trans-(4-piridilcarbamoil)ciclohexilmetilamine
- (65) trans-4-bencilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 5 (66) trans-4-isopropilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (67) trans-4-nicotinoylaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (68) trans-4-ciclohexilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (69) trans-4-benciloxicarboxamida-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (70) trans-4-amino-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 10 (71) trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (72) trans-4-aminometil-cis-2-metil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (73) ácido (+)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidopropil)-1-ciclohexanocarboxílico
- (74) (+)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (75) (-)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 15 (76) (+)-trans-4-(1-aminopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (77) (-)-trans-4-(1-aminopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (78) (-)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (79) (+)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (80) (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 20 (81) (-)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (82) trans-4-(4-clorobenzoil)aminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (83) trans-4-aminometil-1-(2-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (84) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(2-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (85) trans-4-metilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 25 (86) trans-4-(N-bencil-N-metilamino)metil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (87) trans-4-aminometil-1-(3-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (88) trans-4-aminometil-1-[(3-hidroxi-2-piridil)carbamoil]-ciclohexano
- (89) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(3-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (90) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-[(3-benciloxi-2-piridil)carbamoil]ciclohexano
- 30 (91) trans-4-ftalimidometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (92) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(3-metil-4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (93) trans-4-aminometil-1-(3-metil-4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (94) N-óxido de 4-(trans-4-benciloxicarboxamidometilciclohexilcarbonil)amino-2,6-dimetilpiridina
- (95) N-óxido de 4-(trans-4-aminometilciclohexilCarbonil)amino-2,6-dimetilpiridina
- 35 (96) trans-4-aminometil-1-(2-metil-4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (97) trans-4-(1-benciloxicarboxamidoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano

- (98) trans-4-(1-amino-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (99) trans-4-(2-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (100) trans-4-(2-amino-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (101) trans-4-(1-aminopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 5 (102) trans-4-aminometil-trans-1-metil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (103) trans-4-bencilaminometil-cis-2-metil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (104) trans-4-(1-benciloxicarboxamida-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (105) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(N-metil-4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (106) trans-4-(1-acetamida-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- 10 (107) trans-N-(6-amino-4-pirimidil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (108) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (109) (+)-trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (110) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (111) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- 15 (112) (+)-trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (113) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (114) (+)-trans-N-(2-amino-4-piridil)-4-(1-aminoetil)-ciclohexanocarboxamida
- (115) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (116) (+)-trans-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- 20 (117) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-amino-1 metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (118) trans-N-(4-pirimidinil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (119) trans-N-(3-amino-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (120) trans-N-(7H-imidazo[4,5-d]pirimidin-6-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (121) trans-N-(3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- 25 (122) trans-N-(1-bencil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (123) trans-N-(1H-5-pirazoloil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (124) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (125) trans-N-(4-piridazinil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (126) trans-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- 30 (127) trans-N-(2-amino-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (128) trans-N-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (129) trans-N-(5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (130) trans-N-(3-ciano-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (131) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- 35 (132) trans-N-(2-(1-pirroloidinil)-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (133) trans-N-(2,6-diamino-4-pirimidil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida

- (134) (+)-trans-N-(7-metil-1,8-naftyridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (135) trans-N-(1-benciloximetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (136) (+)-trans-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (137) trans-N-bencil-N-(2-bencilamino-4-piridil)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- 5 (138) trans-N-(2-azida-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (139) trans-N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (140) trans-N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (141 - 1) trans-N-(2-carboxi-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (141 - 2) (R)-(+)-trans-N-(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- 10 (142) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (143) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (144) trans-N-(4-piridil)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (145) trans-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(guanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- (146) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2-imidazolin-2-il)aminometilciclohexanocarboxamida
- 15 (147) trans-N-(1-benciloximetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (148) trans-N-(2-amino-4-piridil)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (149) trans-N-(1-benciloximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2-imidazolin-2-il)aminometilciclohexanocarboxamida
- (150) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-bencilguanidinometil)-ciclohexanocarboxamida
- (151) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-fenilguanidinometil)-ciclohexanocarboxamida
- 20 (152) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-propilguanidinometil)-ciclohexanocarboxamida
- (153) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-octilguanidinometil)-ciclohexanocarboxamida
- (154) trans-N-(1-benciloximetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2-bencil-3-etilguanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- (155) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(imidazol-2-il)aminometilciclohexanocarboxamida
- (156) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(tiazol-2-il)aminometilciclohexanocarboxamida
- 25 (157) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida
- (158) N-(4-piridil)-4-(1-amino-1-metiletil)benzamida
- (159) N-(4-piridil)-4-aminometil-2-benciloxibenzamida
- (160) N-(4-piridil)-4-aminometil-2-etoxibenzamida
- (161) (R)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-nitrobenzamida
- 30 (162) (R)-(-)-N-(4-piridil)-3-amino-4-(1-aminoetil)benzamida
- (163) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-clorobenzamida
- (164) N-(4-piridil)-3-aminometilbenzamida
- (165) (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida
- (166) (R)-(+)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida
- 35 (167) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilbenzamida
- (168) N-(4-piridil)-4-guanidinometilbenzamida

- (169) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-fluorobenzamida
 (170) N-(4-piridil)-4-aminometilbenzamida
 (171) N-(4-piridil)-4-aminometil-2-hidroxibenzamida
 (172) N-(4-piridil)-4-(2-aminoetil)benzamida
 5 (173) N-(4-piridil)-4-aminometil-3-nitrobenzamida
 (174) N-(4-piridil)-3-amino-4-aminometilbenzamida
 (175) (S)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida
 (176) (S)-(-)-N-(4-piridil)-2-(1-aminoetil)benzamida
 (177) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-2-clorobenzamida
 10 (178) (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-(3-propilguanidino)etil)benzamida
 (179) (R)-(-)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azidabenzamida
 (180) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-2-nitrobenzamida
 (181) (R)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-etoxibenzamida
 (182) (R)-(+)-N-(3-iodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida
 15 (183) (R)-(+)-N-(3-iodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azidabenzamida
 (184) (R)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-hidroxibenzamida
 (185) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinometil-3-nitrobenzamida
 (186) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)-3-nitrobenzamida
 (187) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-2-nitrobenzamida
 20 (188) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinobenzamida
 (189) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-nitrobenzamida
 (190) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)benzamida
 (191) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-2-hidroxietil)benzamida
 (192) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometil-3-nitrobenzamida
 25 (193) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperidinacarboxamida
 (194) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-piperidinacarboxamida
 (195) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-aminoacetil-4-piperidinacarboxamida
 (196) N-(1-metoximetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-piperidinacarboxamida
 (197) N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperidinacarboxamida
 30 (198) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-feniletil)-4-piperidinacarboxamida
 (199) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-amidino-4-piperidinacarboxamida
 (200) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-4-piperidinacarboxamida
 (201) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-bencil-4-piperidinacarboxamida
 (202) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-(2-feniletil)-4-piperidinacarboxamida
 35 (203) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-4-piperidinacarboxamida

Son preferidos compuestos (80), (109), (110), (112), (115), (142), (143), (144), (145), (153), (157), (163), (165), (166) y (179).

5 El compuesto de fórmula (I') que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho puede ser una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en donde el ácido se ejemplifica por un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y un ácido orgánico, tal como ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido salicílico. Un compuesto que tiene un grupo carboxílico se puede transformar en una sal con un metal tal como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, y en una sal con un aminoácido tal como lisina. Adicionalmente, los derivados monohidrato, dihidrato, 1/2 hidrato, 1/3 hidrato, 1/4 hidrato, 2/3 hidrato, 3/2 hidrato, 6/5 hidrato están incluidos en la presente invención.

10 El compuesto de la fórmula (I) se puede sintetizar por un método descrito en, por ejemplo, JP-A-62 - 89679, JP-A-3 - 218356, JP-A-5 - 194401, JP-A-6 - 41080, WO-A-95/28387, WO-A-98/06433.

Cuando el compuesto mencionado anteriormente que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho tiene un isómero óptico, tanto el racemato como los isómeros cis-trans, se pueden usar en la presente invención. Estos isómeros se pueden aislar por un método convencional o se pueden producir usando isómeros como materiales de partida.

15 Un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho de la fórmula (I'), un isómero del mismo y/o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable tienen acción reductora de la presión intraocular, acción mejoradora del flujo sanguíneo en el disco óptico y acción promotora del drenaje de humor acuoso en mamíferos, incluidos los seres humanos, vacas, caballos, perros, ratones, ratas. Por lo tanto, se pueden usar como agentes para la profilaxis y el tratamiento de varios tipos de glaucoma, tal como glaucoma de ángulo abierto primario, 20 glaucoma de presión normal, glaucoma de hipersecreción, hipertensión ocular, glaucoma de cierre agudo de ángulo, glaucoma de ángulo estrecho crónico, síndrome del iris plateau, glaucoma por mecanismos combinados, glaucoma por esteroides, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario, glaucoma secundario asociado con amiloidosis, glaucoma neovascular, glaucoma maligno.

25 El agente para la profilaxis y el tratamiento de glaucoma de la presente invención se administra por vía oral o parenteral. La forma de dosificación puede ser, por ejemplo, una preparación oral tal como un comprimido, cápsula, jarabe, o una preparación parenteral tal como inyección de líquido (por ejemplo, solución, emulsión, suspensión), agente externo [por ejemplo, pomada (especialmente pomada oftálmica), colirio]. Considerando la influencia y el efecto sobre otros sistemas circulatorios, se prefieren las formas de dosificación que se administran directamente en el ojo. La forma de dosificación de colirio o pomada oftálmica es especialmente preferible.

30 Una preparación que tiene la forma de dosificación anteriormente mencionada se puede preparar mezclando el compuesto de la invención con un aditivo necesario para formular una preparación, tal como un vehículo, excipiente, ligante, estabilizante típicos y siguiendo un método convencional. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I') que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, excipiente, ligante, disgregante, correctivo, corrector, emulsionante, diluyente, solubilizante) para proporcionar una 35 composición farmacéutica o una preparación farmacéutica en forma de comprimido, píldora, polvo, granulado, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, inyección (por ejemplo, líquido, suspensión), supositorio, inhalante, absorbente percutáneo, colirio, pomada oftálmica en forma adecuada para preparación oral o parenteral.

40 Cuando se fabrica una preparación sólida, se usan aditivos tales como sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, D-manitol, maltitol, dextrano, almidones, agar, arginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, fosfato de calcio, sorbitol, glicina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, polietilenglicol, hidrógenocarbonato de sodio, estearato de magnesio, talco. Los comprimidos pueden llevar una cubierta típica, si es necesario, para proporcionar comprimidos con cubierta azucarada, comprimidos con cubierta entérica, comprimidos con cubierta 45 pelicular, comprimidos bicapa y comprimidos multicapa.

50 Cuando se fabrica una preparación semisólida, se usan grasas y aceites animales y vegetales (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de ricino), grasas y aceites minerales (por ejemplo, vaselina, vaselina blanca, parafina sólida), cera (por ejemplo, aceite de jojoba, cera carnauba, cera de abejas), ésteres de ácidos grasos con glicerol parcial o completamente sintetizados (por ejemplo, ácido laurico, ácido mirístico, ácido palmítico). Ejemplos de productos de este tipo disponibles en el mercado incluyen Witepsol (fabricado por Dynamitnovel Ltd.), Farmazol (NOF Corporation).

55 Cuando se fabrica una preparación líquida, un aditivo, se usa tal como cloruro de sodio, glucosa, sorbitol, glicerol, aceite de oliva, propilenglicol, etanol.

La preparación líquida puede ser, por ejemplo, un inyectable, un colirio.

55 Cuando se prepara un inyectable, se usa una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, solución isotónica, aceite (por ejemplo, aceite de sésamo y aceite de soja). Cuando es necesario, también puede usarse un

agente de suspensión adecuado tal como carboximetilcelulosa sódica, un tensioactivo no iónico, un solubilizante, (por ejemplo, benzoato de bencilo y alcohol bencilico).

Además, cuando se prepara un colirio, se usa un líquido acuoso o una solución, que es especialmente una solución acuosa inyectable estéril. El colirio puede contener apropiadamente diversos aditivos tales como tampón, estabilizante, agente humectante, emulgente, agente de suspensión, tensioactivo, agente isotónico, conservante y espesante.

El tampón puede ser, por ejemplo, tampón fosfato, tampón borato, tampón citrato, tampón tartrato, tampón acetato, aminoácido.

El estabilizante puede ser, por ejemplo, edetato de sodio, ácido cítrico.

10 El agente humectante puede ser, por ejemplo, glicerol.

El emulgente puede ser, por ejemplo, polivinilpirrolidona.

El agente de suspensión puede ser, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa.

El tensioactivo puede ser, por ejemplo, polisorbato 80, aceite de ricino polioxietilénico hidrogenado.

15 El agente isotónico puede ser, por ejemplo, un sacárido tal como sorbitol, glucosa, manitol, un alcohol polihidroxílico tal como glicerol, propilen glicol, una sal tal como cloruro de sodio.

El conservante puede ser, por ejemplo, una sal de amonio cuaternario tal como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, un p-hidroxibenzoato tal como p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, alcohol bencilico, alcohol fenetílico, ácido sórbico y sales del mismo, timerosal, clorobutanol.

20 El espesante puede ser, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, y sus sales.

Cuando el uso es como colirio, preferiblemente el pH se ajusta generalmente a 4 - 9, preferiblemente 6 - 8,5.

Cuando la preparación es una pomada oftálmica, se elige adecuadamente para su fabricación una base de pomada (por ejemplo, vaselina, lanolina, plastibase y similares), un conservante (por ejemplo, cloruro de benzalconio, p-hidroxibenzoato, clorobutanol).

25 El agente de la presente invención para la profilaxis y el tratamiento de glaucoma contiene un ingrediente activo en una proporción de 0,0001 - 100 % en peso, adecuadamente 0,001 - 50 % en peso, de la preparación. Si bien la dosis y la frecuencia de administración varían dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal y la forma de administración, cuando se usa como colirio para un adulto, una preparación que contiene un compuesto de fórmula (I') que tiene actividad inhibitoria de quinasa Rho en una proporción de 0,0001 - 10 % en peso/volumen, preferiblemente 0,001 - 1 % en peso/volumen, se administra varias veces al día, preferiblemente 1 - 6 veces al día, empleando varias gotas, preferiblemente 1 - 3 gotas, cada vez. Cuando se usa como una pomada oftálmica, puede aplicarse una preparación que contiene este compuesto en una proporción de 0 0001 - 10 w/w%, preferiblemente 0,001 - 1 w/w%, varias veces al día, preferiblemente 1 - 6 veces al día.

Ejemplos

35 La presente invención se explica en detalle por referencia a ejemplos y ejemplos experimentales.

Ejemplo 1: Colirio 1 (ejemplo de referencia)

(+)-trans-4-(1-Aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano 2HCl.1H₂O (en este documento after compuesto A), que es un compuesto que tiene actividad inhibitoria de quinasa Rho, se disolvió en agua destilada para inyección. The pH se ajustó a 7 con hidróxido de sodio y se preparó un colirio con la composición siguiente.

Compuesto A	0,5 g
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado	0,1 g
Cloruro de sodio	0,9 g
agua destilada para inyección	cantidad apropiada
Cantidad total	100 ml

40

Ejemplo 2: Colirio 2 (ejemplo de referencia)

De la misma manera que en el ejemplo 1, se preparó un colirio que contiene compuesto A a una concentración de 0,1 %.

Ejemplo 3: Colirio 3 (ejemplo de referencia)

- 5 De la misma manera que en el ejemplo 1, se preparó un colirio que contiene compuesto A a una concentración de 0,03 %.

Ejemplo 4: Colirio 4 (ejemplo de referencia)

- 10 De la misma manera que en el ejemplo 1, se preparó un colirio que contiene (+)-trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida 2HCl 6/5H₂O (aquí en lo sucesivo compuesto B), que es un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho, a una concentración de 0,03 %.

Ejemplo 5: Colirio 5

De la misma manera que en el ejemplo 1, se preparó un colirio que contiene (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida 2HCl (aquí en lo sucesivo compuesto C), que es un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho, a una concentración de 0,1 %.

- 15 **Ejemplo 6: Colirio 6**

De la misma manera que en el ejemplo 5, se preparó un colirio que contiene compuesto C a una concentración de 0,03 %.

Ejemplo 7: Colirio 7

- 20 De la misma manera que en el ejemplo 1, se preparó un colirio que contiene (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida 2HCl 1H₂O (aquí en lo sucesivo compuesto D), que es un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho, a una concentración de 0,03 %.

Ejemplo 8: Comprimidos (ejemplo de referencia)

- 25 El compuesto A, la lactosa, el almidón de maíz y la celulosa cristalina se mezclaron, se amasaron con solución pastosa de polivinilpirrolidona K30 y toda la mezcla se hizo pasar a través de un tamiz de malla 20 para su granulación. Después de secar a 50°C durante 2 horas, los granulos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 24 y se añadieron talco y estearato de magnesio. Usando un sacabocados de 7 mm de diámetro, se prepararon comprimidos que pesaban 120 mg por comprimido.

Compuesto A	10,0 mg
Lactosa	50,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Celulosa cristalina	29,7 mg
Polivinilpirrolidona K30	5,0 mg
Talco	5,0 mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
	120,0 mg

Ejemplo 9 de formulación: Cápsulas (ejemplo de referencia)

- 30 El compuesto A, la lactosa y el almidón de maíz se mezclaron, se amasaron con solución pastosa de polivinilpirrolidona K30 y toda la mezcla se hizo pasar a través de un tamiz de malla 20 para su granulación. Después de secar a 50°C durante 2 horas, los granulos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 24 y se añadieron talco y estearato de magnesio. Se rellenaron cápsulas duras (n° 4) con la mezcla para proporcionar cápsulas que pesaban 120 mg cada una.

Compuesto A	10,0 mg
Lactosa	70,0 mg
Almidón de maíz	35,0 mg

Polivinilpirrolidona K30	2,0 mg
Talco	2,7mg
Estearato de magnesio	0,3 mg
	120,0 mg

Ejemplo experimental 1: Efecto sobre la presión intraocular normal en conejo de color

Método experimental

5 Se usaron machos de conejo holandés de color (peso corporal alrededor de 2 kg). Los conejos se situaron en una caja durante 3 - 5 h al día para su aclimatación desde una semana antes el ensayo. Los conejos que mostraron presión intraocular estacionaria, medida con un tonómetro [pneumatónógrafo (fabricado por Alcon Lab. Inc.)] se seleccionaron y usaron en el ensayo. Después de la medición del valor inicial de la presión intraocular, el colirio (50 µl) del Ejemplo 1 se instiló en uno ojo, y una base, que era el colirio del Ejemplo 1 pero sin compuesto A, se instiló en el otro ojo de la misma manera y se tomó como el ojo control. La presión intraocular se midió a los tiempos de 30, 10 60, 90 y 120 min después de la instilación y seguidamente a intervalos de 60 min hasta que la presión intraocular regresó al valor inicial y se examinó la duración del efecto.

Resultado del experimento

15 El efecto del colirio del Ejemplo 1 sobre la presión intraocular normal se indica en Fig. 1. Cuando se comparó con el ojo control a tiempo 60 min después de la instilación, se observó máxima acción reductora significativa de la presión intraocular, de 5 mmHg. Durante 180 min después de la instilación, se observó una acción reductora significativa de la presión intraocular en comparación con el ojo control. A tiempo de 360 min después de la instilación, la presión intraocular fue casi igual que en el ojo control y regresó al valor inicial.

Ejemplo experimental 2: Efecto sobre el flujo sanguíneo en disco óptico normal en conejo de color

Método experimental

20 Se usaron machos de conejo holandés de color (peso corporal alrededor de 2 kg). El colirio (50 µl) del Ejemplo 1 se instiló en uno ojo y una base, que era el colirio del Ejemplo 1 pero sin compuesto A, se instiló en el otro ojo de la misma manera y se tomó como el ojo control. Usando un analizador láser Speckle de microcirculación, se midió el flujo sanguíneo en el disco óptico a tiempos de 30, 60, 90 y 120 min después de la instilación y seguidamente a intervalos de 60 min hasta 300 min después la instilación.

Resultado del experimento

25 El efecto del colirio del Ejemplo 1 sobre la cinética del flujo sanguíneo en el disco óptico se indica en Fig. 2. Cuando se comparó con el ojo control, se observó una acción de incremento del flujo sanguíneo del 11 % a tiempo 30 min después de la instilación y una acción de incremento del flujo sanguíneo del 15 % a tiempo 60 min después de la instilación. El máximo incremento del flujo sanguíneo (18 %) tuvo lugar a tiempo de 120 min después de la instilación. El efecto fue disminuyendo de forma gradual, pero se observó un una acción de incremento significativo del flujo sanguíneo durante 180 min después la instilación en comparación con el ojo control.

Ejemplo experimental 3: Efecto sobre la contracción provocada por carbacol de músculo ciliar extraído de conejo blanco

Método experimental

35 Se sacrificaron machos de conejo blanco japonés (peso corporal alrededor de 2 kg) por administración intravenosa de un exceso de pentobarbital sodio. El globo ocular fue enucleado inmediatamente después y conservado en solución Krebs (NaCl:112 mM, KCl:5,9 mM, CaCl₂ 2H₂O:2,0 mM, MgCl₂ 6H₂O:1,2 mM, NaH₂PO₄ 2H₂O:1,2 mM, NaHCO₃:25 mM, glucosa:11,5 mM). El cuerpo ciliar separado del globo ocular se colgó en un baño Magnus lleno de solución Krebs y se equilibró bajo una tensión de reposo de 20 - 30 mg. Los cambios en la tensión de la preparación se midieron con un transductor y se registraron con un registrador de pluma via un amplificador. Como medicamento de contracción, se usó carbacol y se estudió la acción inhibitoria de la respuesta de contracción fásica, dependiente de la dosis. El medicamento de ensayo fue (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl 1H₂O (compuesto A), que se añadió al baño Magnus 5 min antes de la adición de carbacol.

Resultado del experimento

El efecto de compuesto A sobre la contracción provocada por carbacol se indica en Fig. 3. El músculo ciliar presentó una contracción dependiente de la dosis por carbacol a concentraciones 10^{-6} - 3×10^{-4} M y el Compuesto A presentó un antagonismo no competitivo contra la contracción por carbacol. La CI_{50} de compuesto A contra la contracción por carbacol fue $2,8 \times 10^{-6}$ M.

- 5 La contracción y la relajación del músculo ciliar desempeñan un papel importante en el drenaje de humor acuoso. Al relajarse el músculo ciliar, puede inhibirse el drenaje de humor acuoso por medio de la red trabecular pero se estimula la vía uveoscleral (Takeshi Yoshitomi, Neurooftalmol. Jpn., 15(1), 76 - 81, 1998). La relajación del músculo ciliar que estimula el drenaje de humor acuoso se considera que es resultado de la reducción de la presión intraocular.
- 10 Generalmente, se dice que 1/1000 de colirio es transferido a la cámara anterior (Kouji Honda: Practical Ophthalmology, Guide ophthalmic drug, Bunkodo Co. Ltd., Tokyo, 387 - 392, 1994). Cuando se instilan 50 μ l que contienen 0,5 % de Compuesto A, se calcula que 1/1000 del mismo a ser transferido a la cámara anterior es $1,5 \times 10^{-5}$. Por lo tanto, se considera que estos resultados de ensayo también indican una concentración suficientemente efectiva in vivo.

15 Ejemplo experimental 4: Efecto sobre la presión intraocular normal de conejos blancos**Medicamento de ensayo**

Compuesto A (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl 1H₂O (compuesto de referencia)

Compuesto B (+)-trans-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida 2HCl 6/5H₂O (compuesto de referencia)

- 20 Compuesto C (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida 2HCl

Compuesto D (R)-(+)-N-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida 2HCl 1H₂O

En este experimento, se usaron colirio al 0,1% y colirio al 0,03 % que contienen compuesto A (preparados en el ejemplo 2 y el ejemplo 3 respectivamente), colirio al 0,03% que contiene compuesto B (preparado en ejemplo 4), colirio al 0,1% y colirio al 0,03% que contienen compuesto C (preparados en el ejemplo 5 y el ejemplo 6 respectivamente) y colirio al 0,03% que contiene compuesto D (preparado en ejemplo 7).

- 25

Método experimental

Se usaron conejos blancos japoneses (peso corporal alrededor de 2 kg) adquiridos en Japan Laboratory Animals, INC. Estos animales se criaron en una cámara de cría ajustada a una temperatura de $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$, con una humedad de 55 ± 10 % y se alimentaron con una cantidad limitada de 100 g al día de un pienso sólido (Labo R Stock, Nihon-Nosan Kogyo K.K.). Se les permitió libre acceso al agua corriente. Los conejos que presentaron presión intraocular estacionaria por medición con un tonómetro [pneumatónógrafo (fabricado por Alcon Lab. Inc.)] fueron seleccionados y usados en el ensayo. Después de medir el valor inicial de la presión intraocular, se instilaron en un ojo varias gotas de colirio (20 μ l) y, en el otro ojo, se instiló de la misma manera una base, que era uno de los diversos colirios pero sin el medicamento de ensayo, y se tomó como el ojo control. La presión intraocular se midió a los tiempos de 30, 60, 90, 120, 150 y 180 min después de la instilación y seguidamente a intervalos de una hora hasta que la presión intraocular regresó al valor inicial y se examinó a duración del efecto.

- 30
- 35

Resultado del experimento

Los efectos de los colirios que contienen los medicamentos de ensayo a una concentración de 0,1 % sobre la presión intraocular normal se muestran en Fig. 4 (ejemplos 2, 5). Los efectos de colirios que contienen cada medicamento de ensayo a una concentración de 0,03 % sobre la presión intraocular normal se muestran en Fig. 5 (ejemplos 3, 4) y Fig. 6 (ejemplos 6, 7). En todos los casos, se observó un efecto significativo de reducción de la presión intraocular. En especial, el compuesto A (ejemplos 2, 3) mostró un efecto reductor de la presión intraocular en los primeros momentos después de la instilación y el compuesto D (ejemplo 7) mostró un efecto marcado y de larga duración de reducción de la presión intraocular.

- 40
- 45

Ejemplo experimental 5: Efecto sobre el flujo sanguíneo en disco óptico normal de conejos blancos**Medicamento de ensayo**

Compuesto A (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl 1H₂O (compuesto de referencia)

Compuesto C (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida 2HCl.

En este experimento, se usaron colirio al 0,1% que contiene compuesto A (preparado en el ejemplo 2) y colirio al 0,1% que contiene compuesto C (preparado en el ejemplo 5).

Método experimental

5 Se usaron conejos blancos japoneses (peso corporal alrededor de 2 kg) adquiridos en Japan Laboratory Animals, INC. Estos animales se criaron en una cámara de cría ajustada a una temperatura de 23±3°C, con una humedad de 55±10 % y se alimentaron con una cantidad limitada de 100 g al día de un pienso sólido (Labo R Stock, Nihon-Nosan Kogyo K.K.). Se les permitió libre acceso al agua corriente. Cada medicamento de ensayo se administró de la misma manera que en el ejemplo 4. Usando un analizador de la microcirculación de tipo Láser Speckle, se midió el flujo sanguíneo en el disco óptico a tiempos de 30, 60, 90, 120, 150 y 180 min después de la instilación y seguidamente a intervalos de una hora hasta llegar a - 300 min después la instilación.

Resultado del experimento

Los resultados se muestran en Fig. 7. En todos los casos, se observó una acción de incremento significativo del flujo sanguíneo a partir de 30 min después de la instilación. En especial, cuando se instiló el compuesto A (ejemplo 2), el efecto fue más duradero.

15 En consideración de los resultados del Ejemplo experimental 2, esta acción de incremento del flujo sanguíneo se consideró atribuible a la vasodilatación causada por defosforilación de la cadena ligera de miosina del músculo liso vascular debida a la activación de miosina fosfatasa por un compuesto que tiene actividad inhibitoria de quinasa Rho (Masayoshi Uehata, et al., Nature 389, 990 - 994, 1997) y al incremento asociado en la presión de perfusión oftálmica (presión sanguínea - presión intraocular).

20 Ejemplo experimental 6: Trastorno oftálmico causado por instilación 8 veces al día en conejos blancos

Medicamento de ensayo

Compuesto A (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl 1H₂O (compuesto de referencia)

Compuesto C (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida 2HCl

25 Cada uno de los medicamentos de ensayo, compuesto A y compuesto C, se disolvió en la base siguiente a una concentración de 0,125, 0,25, 0,5 y 1,0 % y se ajustó a pH 7 para usar en este experimento.

Formulación de base

Dihidrógenofosfato sodio dihidratado	0,1 g
Cloruro de sodi	0,9 g
Hidróxido de sodio	cantidad apropiada
Agua destilada para inyección	cantidad apropiada
Cantidad total	100 ml

Método experimental

30 Se usaron conejos blancos japoneses (peso corporal alrededor de 2 kg) adquiridos en Japan Laboratory Animals, INC. Estos animales se criaron en una cámara de cría ajustada a una temperatura de 23±3°C, con una humedad de 55±10 % y se alimentaron con una cantidad limitada de 100 g al día de un pienso sólido (Labo R Stock, Nihon-Nosan Kogyo K.K.). Se les permitió libre acceso al agua corriente. Instilación: Usando una micropipeta, cada medicamento de ensayo (100 µl) se instiló en el ojo derecho de cada animal 8 veces a intervalos de una hora. En el ojo izquierdo se instiló una base de la misma manera.

35 Observación: el segmento anterior del ojo fue observado macroscópicamente antes de la instilación y 30 min después de la 2ª, 4ª, 6ª y 8ª administraciones, de acuerdo con los criterios macroscópicos para lesiones oculares como se indica en la tabla 1 (Naruyuki Fukui, Fumihiko Ikemoto, *Gendai no Rinshou* 4, 277 - 289, 1970). Además, se observó mancha de tinción corneal antes de la instilación y después la 8ª administración.

40 Los resultados de la observación macroscópica del segmento anterior del ojo tras la administración de compuesto A se muestran en tabla 2 y los resultados de la observación macroscópica del segmento anterior del ojo tras la administración de compuesto C se muestran en tabla 3.

Tabla 1. Criterios macroscópicos para lesiones oculares en conejos

Córnea		B) Edema de conjuntiva palpebral	
5	A. Grado de opacidad	· Ninguna hinchazón	0
	· Ninguna opacidad (normal)	· Ligera tendencia edematosa	0,5
	· Areas dispersas o difusas, detalles de iris claramente visibles	· Hinchazón por encima de lo normal	1
	· Areas translúcidas fácilmente discernibles, detalles de iris ligeramente oscurecido	· Hinchazón clara con ectropión parcial de los párpados	2
10	· Areas opalescentes, sin detalles de iris visibles, tamaño de pupila apenas discernible	· Hinchazón con los párpados medio cerrados	3
	· Opaca, iris invisible	· Hinchazón con los párpados medio cerrados a completamente cerrados	4
15	B. Area de opacidad	C) Rojez de la conjuntiva bulbar	
	· Un cuarto (o menos), pero no cero	· Ninguna inyección	0
	· Mayor que un cuarto, pero menos que la mitad	· Ligera vasodilatación de vasos circumcorneales	0,5
	· Mayor que la mitad, pero menos que tres cuartos	· Vasodilatación más prominente	1
	· Mayor que tres cuartos, hasta toda el área	· Notable vasodilatación de vasos que van hacia el borde palpebral o los vasos se colorearon bastante de rojo	2
25	Iris	D. Membrana parpadeante	
	Valores	· Ninguna inyección	0
	· Normal	· Tendencia hacia vasodilatación y edema	0,5
	· Pliegues por encima de congestión normal, inyección circumcorneal con hinchazón (cualquiera o todos ellos o cualquier combinación), el iris reacciona a la luz (la reacción lenta es positiva)	· Vasodilatación más prominente, el borde palpebral coloreado de rojo	1
30	· Ninguna reacción a la luz, hemorragia, gran destrucción, (cualquiera o todas ellas)	· Vasodilatación muy marcada, toda la membrana parpadeante coloreada de rojo	2
35	Conjuntiva	E) Descarga	
	A. Rojez de la conjuntiva palpebral	· Ninguna descarga	0
	· Ninguna inyección	· Cualquier cantidad diferente de la normal (no incluye cantidades pequeñas observadas en el ángulo interno del ojo)	1
	· Mucosa coloreada muy ligeramente de rojo, una vasodilatación ligera en el borde palpebral	· Descarga con humectación de los párpados y pelo inmediatamente adyacente a los párpados	2
	· Inyección clara por encima de lo normal, mucosa coloreada más definitivamente de rojo, hinchazón prominente	· Descarga con humectación de los párpados y pelo, y son considerables alrededor del ojo	3
40	· Mucosa coloreada muy notablemente de rojo, vasos periféricos ligeramente confusos		
	· Rojo fornido difuso (más grave que 2)		
45			

ES 2 372 572 T3

Tabla 2 Puntuación de lesiones oculares en conejos administrados con Compuesto A (media de tres ojos)

			Instilación					
5	Elemento para puntuar lesiones oculares		Antes	2ª	4ª	6ª	8ª	
10	0,125%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
15	0,125%	Conjuntiva	Valores	0	0	0	0	0
			Rojez palpebral	0	0,17	0	0,33	0,33
			Edema palpebral	0	0	0	0,33	0,50
			Rojez bulbar	0	0,33	0,33	0,33	0,33
			Membrana parpadeante	0	0	0	0	0,17
		Descarga	0	0	0,17	0,50		
Puntuación Total			0	0,50	0,50	1,99	1,33	
20	0,25%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
25	0,25%	Conjuntiva	Valores	0	0	0	0	0
			Rojez palpebral	0	0,17	0	0,33	0,33
			Edema palpebral	0	0	0	0,17	0
			Rojez bulbar	0	0,50	0,50	0,50	0,83
			Membrana parpadeante	0	0,17	0,50	0,50	0,50
		Descarga	0	0	0,17	0,50	0	
Puntuación Total			0	0,84	1,00	1,50	1,66	
30	0,5%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
35	0,5%	Conjuntiva	Valores	0	0	0	0	0
			Rojez palpebral	0	0,17	0,17	0,67	0,67
			Edema palpebral	0	0,17	0,17	0,83	0,67
			Rojez bulbar	0,17	0,50	0,50	0,50	0,83
			Membrana parpadeante	0	0	0,33	0,50	0,67
		Descarga	0	0	0,33	2,67	1,17	
Puntuación Total			1,17	0,49	1,50	5,17	4,01	
45	1,0%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
50	1,0%	Conjuntiva	Valores	0	0	0	0	0
			Rojez palpebral	0,17	0,50	0,50	0,83	2,17
			Edema palpebral	0	0,67	0,67	1,33	3,00
			Rojez bulbar	0	0,50	0,50	1,17	1,50
			Membrana parpadeante	0	0,17	0,50	0,67	1,67
		Descarga	0	0,33	0,67	1,67	2,33	
Puntuación Total			0,17	2,17	2,84	5,67	10,67	

Tabla 3 Puntuación de lesiones oculares en conejos administrados con Compuesto C (media de tres ojos)

			Instilación					
			Antes	2 ^a	4 ^a	6 ^a	8 ^a	
5	Elemento para puntuar lesiones oculares							
10	0,125%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	Iris	Valores	0	0	0	0	0
			Rojez palpebral	0	0	0	0,17	0,33
			Edema palpebral	0	0	0	0,17	0,33
			Rojez bulbar	0	0	0,50	0,17	0,50
			Membrana parpadeante	0	0	0,33	0,33	0,50
Descarga	0	0	0,17	0,50	0			
Puntuación Total			0	0	0,83	0,84	1,66	
20	0,25%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	Iris	Valores	0	0	0	0	0
			Rojez palpebral	0	0	0,33	0,33	0
			Edema palpebral	0	0	0	0,17	0
			Rojez bulbar	0	0,33	0,33	0,50	0,67
			Membrana parpadeante	0	0,33	0,50	0,33	1,33
Descarga	0	0	0	0,67	1,00			
Puntuación Total			0	0,66	1,50	2,83	3,00	
30	0,5%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	Iris	Valores	0	0	0,33	0	0,67
			Rojez palpebral	0	0	0,33	0,33	2,00
			Edema palpebral	0	0	0,33	0,33	2,83
			Rojez bulbar	0	0,50	0,50	0,67	1,00
			Membrana parpadeante	0	0,50	0,33	1,00	1,00
Descarga	0	0	0,17	1,00	2,00			
Puntuación Total			0	1,00	1,99	3,83	9,50	
45	1,0%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
			Area	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	Iris	Valores	0	0	0,67	1,00	1,00
			Rojez palpebral	0	0,17	0,50	0,50	2,33
			Edema palpebral	0	0	0,17	0,50	3,33
			Rojez bulbar	0	0,50	0,50	0,67	2,00
			Membrana parpadeante	0	0,50	0,50	0,83	1,67
Descarga	0	0	0	0,33	2,33			
Puntuación Total			0	1,17	2,34	3,83	12,66	

De acuerdo con la observación de la mancha de tinción corneal, la administración de compuesto A a cualquier concentración no condujo a anomalías. En cambio, cuando se administró el compuesto C, la instilación al 0,25 % causó anomalía en dos ojos, las instilaciones al 0,5% y 1,0% causaron anomalía en el epitelio corneal en todos los ojos. Sin embargo, la instilación al 0,125% no causó ninguna anomalía especial.

60 Aplicación industrial.

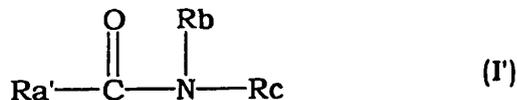
En el agente para la profilaxis y tratamiento de glaucoma de la presente invención, ya que un compuesto de fórmula (I') que tiene actividad inhibitoria de quinasa Rho muestra un efecto reductor de la presión intraocular, un efecto mejorador del flujo sanguíneo en el disco óptico y un efecto promotor del drenaje de humor acuoso, el agente es útil para la profilaxis y tratamiento de varios tipos de glaucoma, tales como glaucoma de ángulo abierto primario,

glaucoma de presión normal, glaucoma de hipersecreción, hipertensión ocular, glaucoma de cierre agudo de ángulo, glaucoma de ángulo estrecho crónico, síndrome del iris plateau, glaucoma por mecanismos combinados, glaucoma por esteroides, glaucoma capsular, glaucoma pigmentario, glaucoma secundario asociado con amiloidosis, glaucoma neovascular, glaucoma maligno.

5

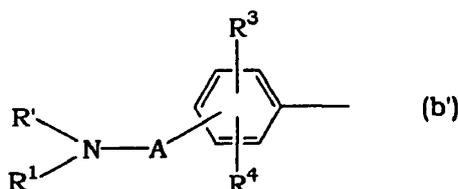
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho, de la fórmula siguiente (I')



en donde

5 Ra' es un grupo de la fórmula



en donde

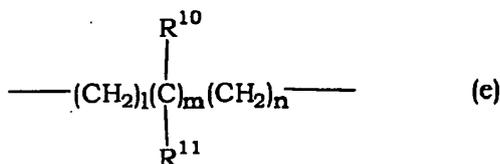
10 R' es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo,

15 R¹ es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo o R' y R¹ tomados juntos, y junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman un heterociclo que tiene en el anillo opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

R² es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,

20 R³ y R⁴ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, nitro, amino, alquilamino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, aralquiloxi, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o azida y

A es un grupo de la fórmula



25 en donde R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo, aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo, carboxi o alcocarbonilo o R¹⁰ y R¹¹ tomados juntos indican un grupo que forma cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, y l, m y n son cada uno 0 o un entero de 1 - 3,

30 Rb es un hidrógeno, un alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, un aralquilo en donde el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un aminoalquilo o un mono- o di-alquilaminoalquilo; y

Rc es un heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, un isómero óptico o cis-trans del mismo y/o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable,

para uso en la profilaxis y el tratamiento de glaucoma.

2. El compuesto para uso como en el reivindicación1, en donde el compuesto es (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida, (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida y/o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.
- 5 3. El compuesto para uso como en el reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.
4. El compuesto para uso como en las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es una sal, en donde el ácido es un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, o un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido salicílico.
- 10 5. El compuesto para uso como en las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sal de adición de ácido es una sal de adición de ácido clorhídrico.
6. El compuesto para uso como en el reivindicación 1 para administración a un sitio concreto en el ojo.
7. El compuesto para uso como en la reivindicación 6 para administración en forma de un colirio.
- 15 8. Un agente que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en las profilaxis y tratamiento de glaucoma.

FIG. 1

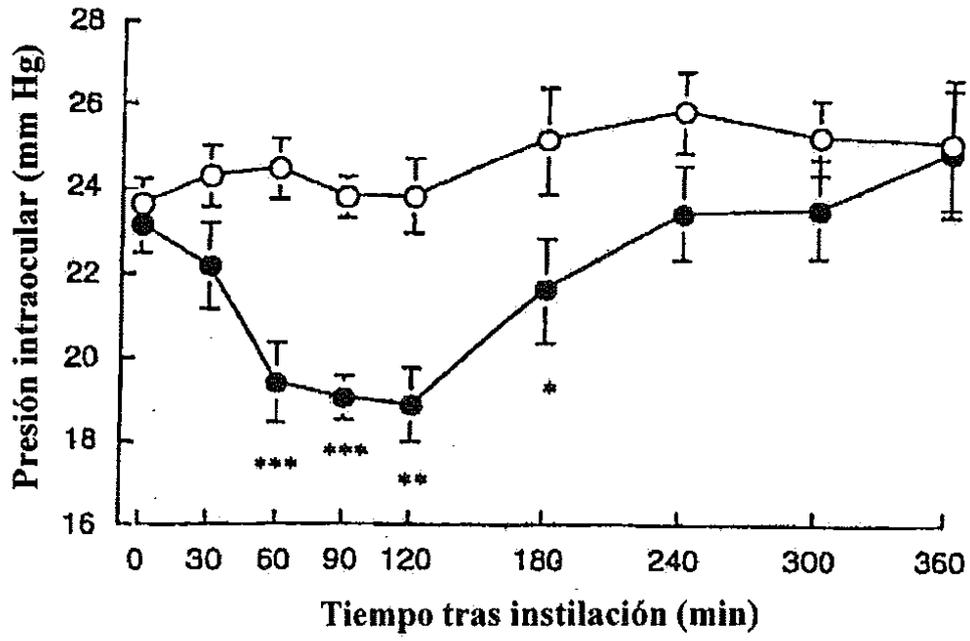


FIG. 2

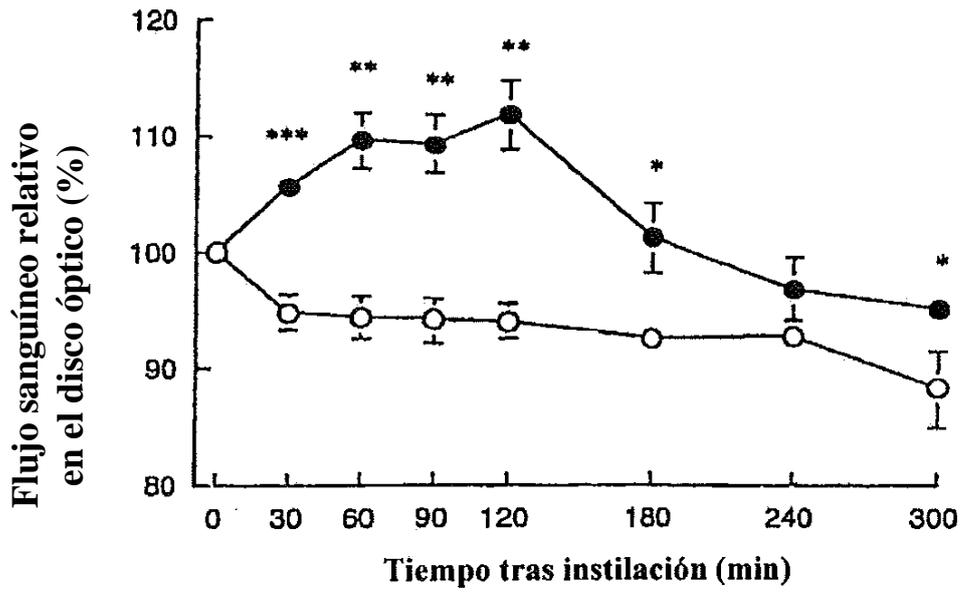


FIG. 3

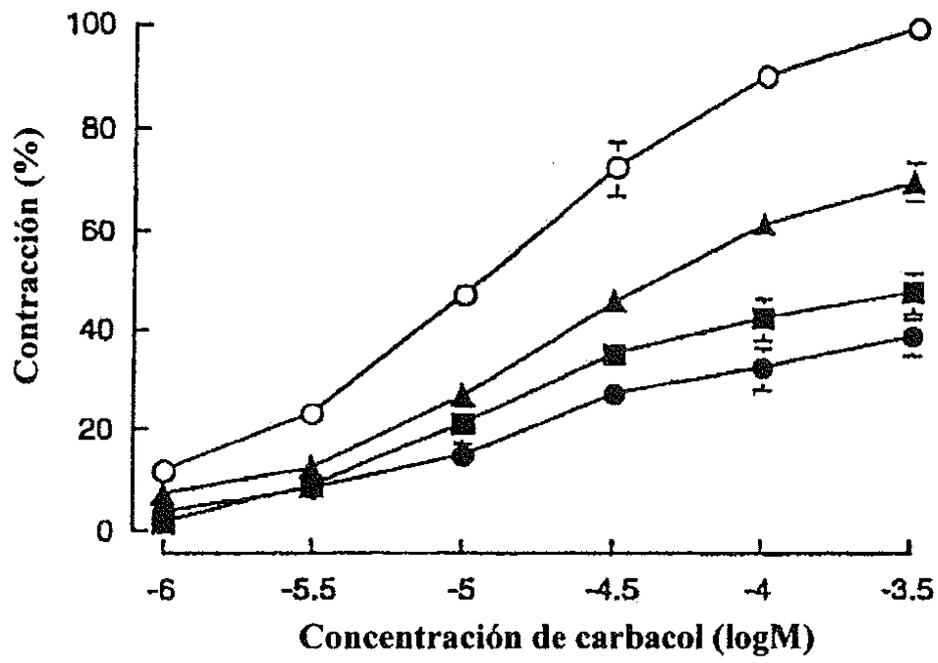


FIG. 4

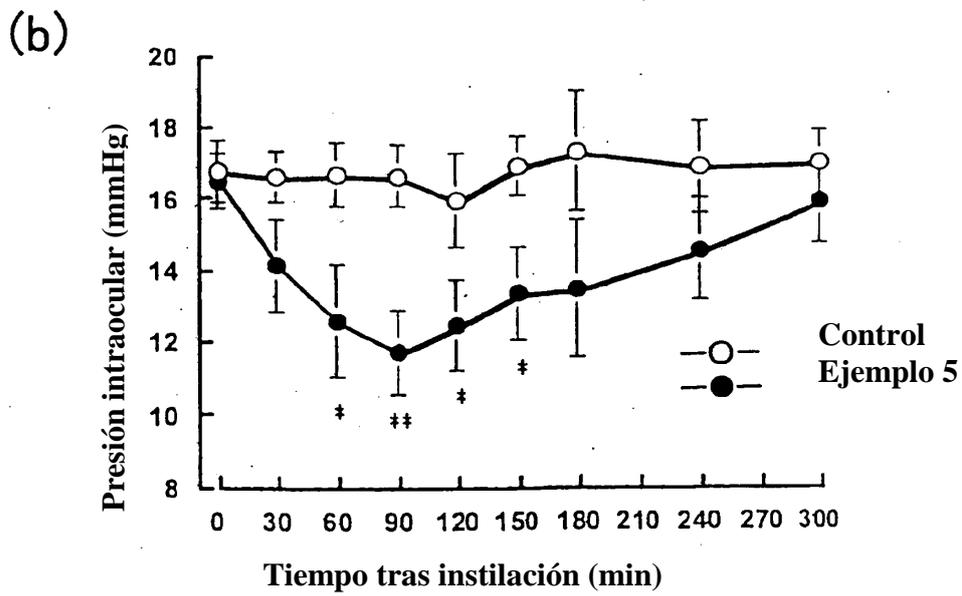
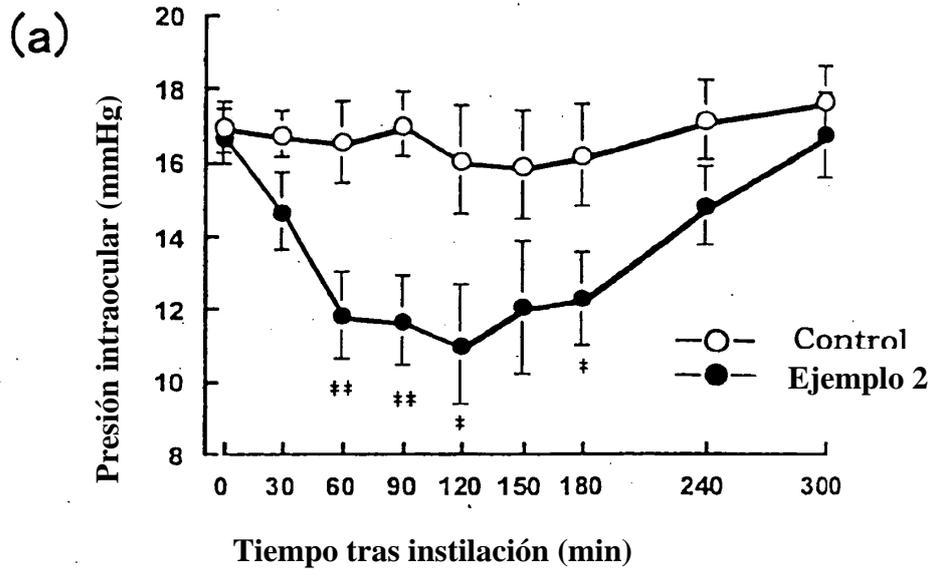


FIG. 5

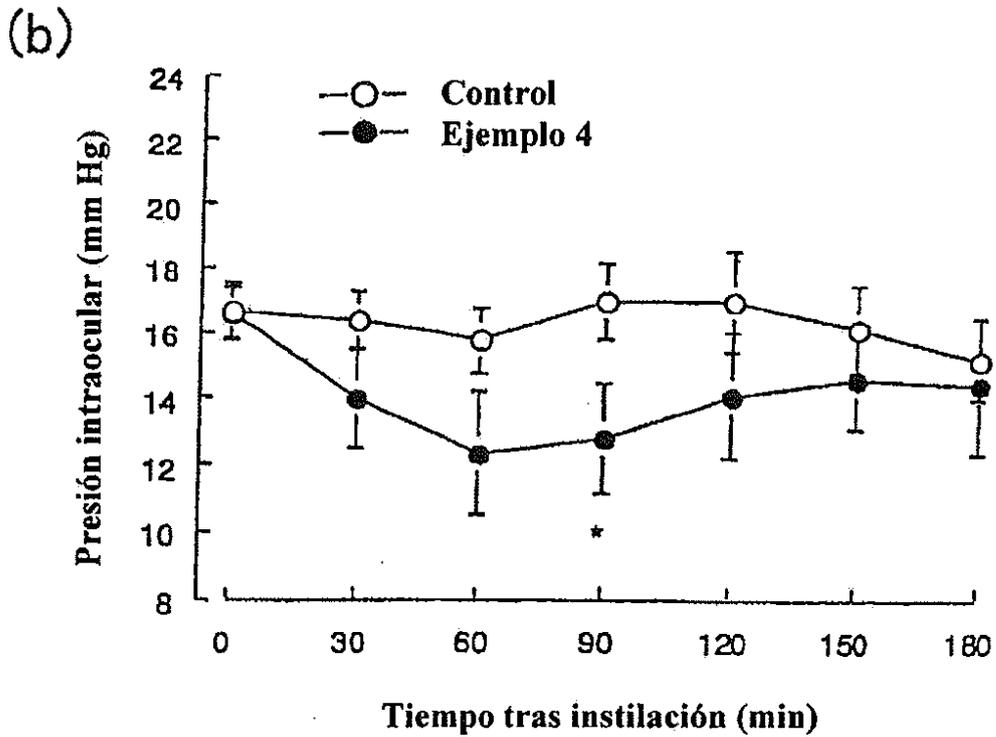
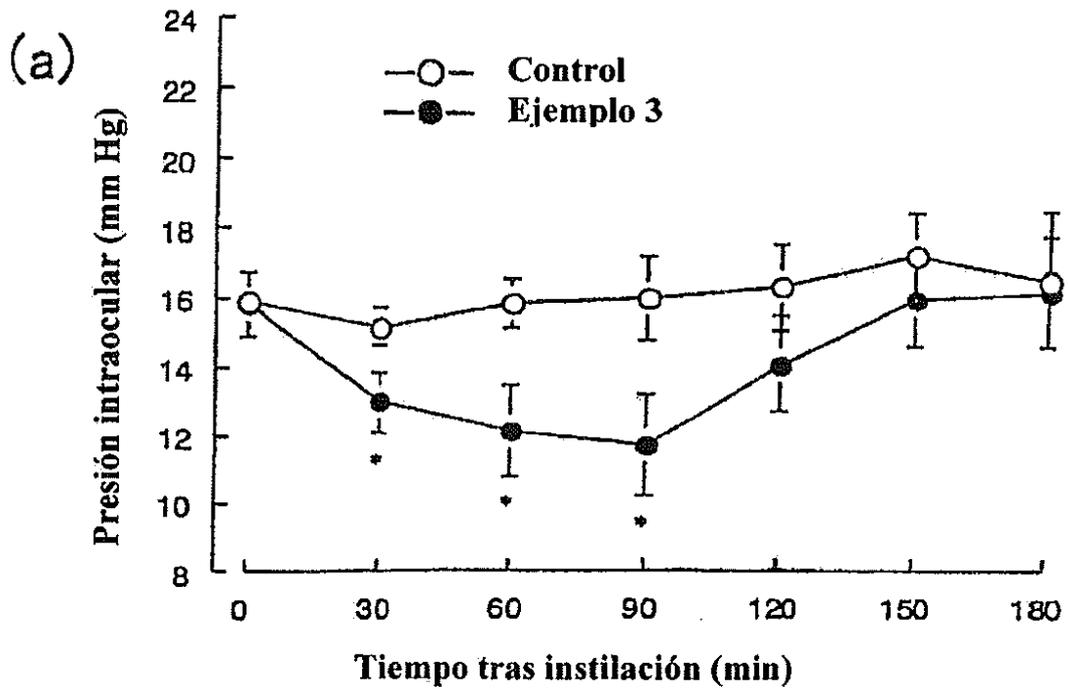


FIG. 6

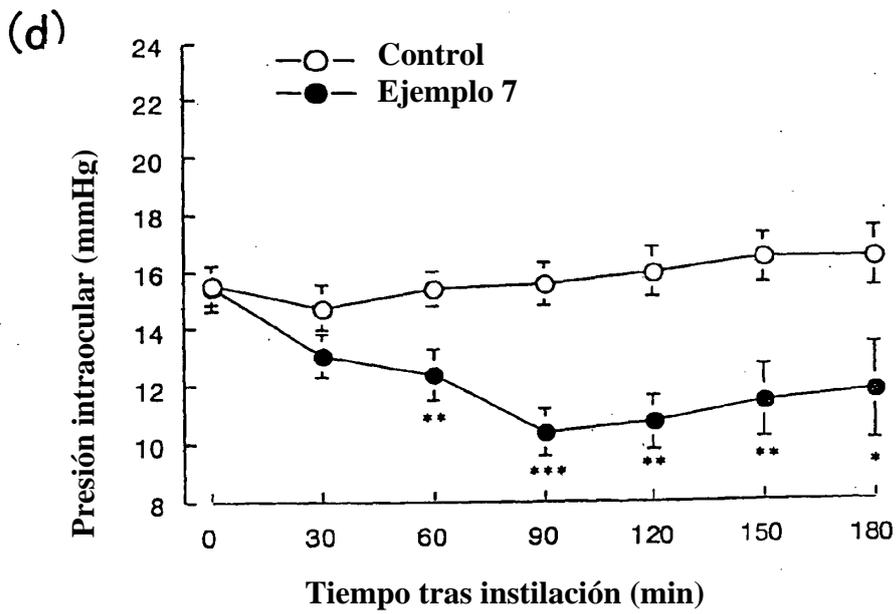
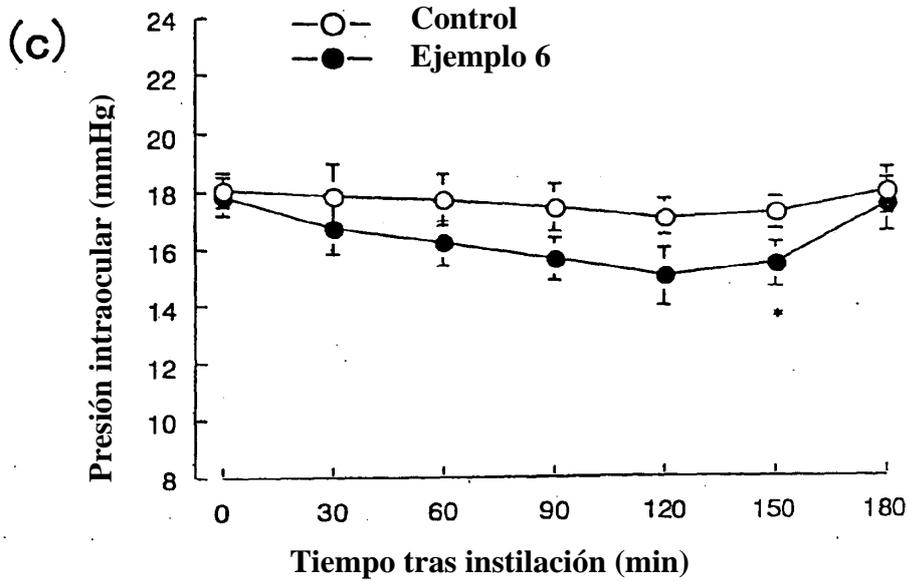


FIG. 7

