(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 374 518**

(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 27/02	(2006.01)
A61P 27/10	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **04014077 .4**

(96) Fecha de presentación: **13.08.1999**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1459742**

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

(54) Título: **AGENTE PARA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE ASTENOPÍA Y PSEUDOMIOPÍA.**

(30) Prioridad:
17.08.1998 JP 24776298
28.04.1999 JP 12296099

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.02.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.02.2012

(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**

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).

ES 2 374 518 T3

DESCRIPCIÓN

Agente para profilaxis y tratamiento de astenopía y pseudomiopía.

Campo técnico

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

Antecedentes de la invención

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 continualmente 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.

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 simpaticos 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 parasimpaticos 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 alergica, 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 α1-adrenérgicos también sugiere el uso potencial de hidrocloruro de bunazosina y similares como un nuevo agente terapeutico para tratar el glaucoma (Ikuo Azuma, Folia Oftalmol. Jpn.,42,710 - 714,1991). Sin embargo, los bloqueantes α1-adrenérgicos inevitablemente van asociados a inyección conjuntival y miosis debido a su acción vasodilatadora.

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.

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.

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 pir 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).

DATABASE WPI semana 199530 Derwent Publications Ltd., Londres, GB; AN 1995-227293 XP002458451 & JP 07 133225 A (DAIICHI PHARM CO LTD) 23 mayo 1995 (1995-05-23) y DATABASE WPI semana 199732 Derwent Publications Ltd., Londres, GB; AN 1997-347410 XP002458452 & JP 09 143099 A (SANTEN PHARM CO LTD) 3 junio 1997 (1997-06-03) describen la capacidad de los agentes relajantes de la tensión de los músculos ciliares para tratar la pseudomiopía y la astenopía.

El documento WO-A-97/30701 describe que, según se ha demostrado, H-7(1-(5-isoquinolinil-sulfonil)-2-metil-piperazina) inhibe la contracción del músculo ciliar inducida por pilocarpina.

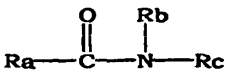
Descripción de la invención

La presente invención tiene por objeto resolver los problemas mencionados anteriormente y describe un nuevo agente para la profilaxis y tratamiento de glaucoma, que es superior en su efecto profiláctico y terapeutico sobre el glaucoma.

Los presentes inventores han realizado intensos estudios y han descubierto que, en tanto en cuanto que el compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho inhibe la contracción del músculo ciliar, es útil como agente para la profilaxis y tratamiento de astenopía y pseudomiopía causadas por la tensión anormal y sostenida del músculo ciliar, lo que ha culminado en la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

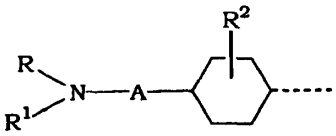
(1) Un compuesto de la fórmula siguiente (I)



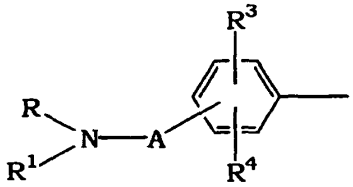
(I)

en donde

Ra es un grupo de la fórmula

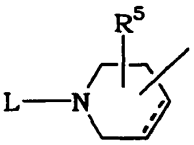


(a)



(b)

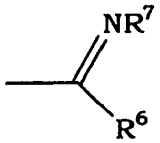
o



(c)

en las fórmulas (a) y (b),

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, o un grupo de fórmula



(d)

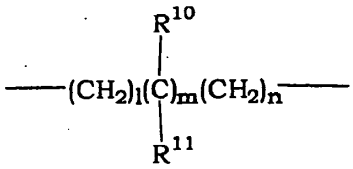
donde R^6 es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, o la fórmula: $-NR^8R^9$ en donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo en donde el alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, R^7 es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo en donde el alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, nitro o ciano, o R^6 y R^7 en combinación representan un grupo que forma un heterociclo que tiene opcionalmente, en el anillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

R^1 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 tiene 1 a 4 átomos de carbono, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o R y R^1 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,

R^2 es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son iguales o differentes 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, hidroxi, alcoxi, aralquiloxi, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o azida y

A es un grupo de la fórmula

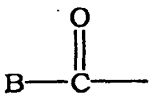


(e)

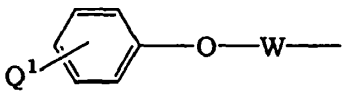
en donde R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo, aralquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo, carboxi o alcoxicarbonilo o R^{10} y R^{11} tomados juntos representan un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

en la fórmula (c),

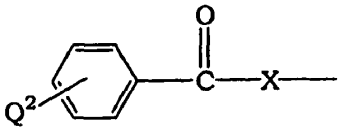
L es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, tetrahidrofurfurilo, carbamoilalquilo, ftalimidoalquilo, amidino o un grupo de fórmula



(f)

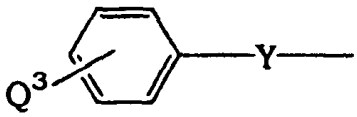


(g)



(h)

o



(i)

en donde B es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi, aralquilo en donde el alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono, aralquiloxi, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, α-aminobencilo, furilo, piridilo, fenilo, fenilamino, estirilo o imidazopiridilo,

Q^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, aralquiloxi o tienilmetilo,

W es alquileno,

Q^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxi o aralquiloxi,

X es alquileno,

Q^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi, nitro, amino, 2,3-dihidrofurilo o 5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo;

e Y es un enlace sencillo, alquileno o alquenileno, y

en la fórmula (c),

una línea discontinua es un enlace sencillo o un enlace doble, y

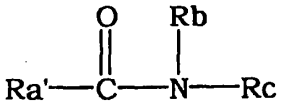
R^5 es un hidrógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxicarboniloxi, alcanoiloxi o aralquiloxicarboniloxi;

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 o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable,

para uso en la profilaxis y el tratamiento de astenopía o pseudomiopía.

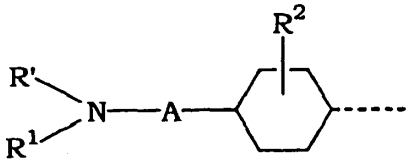
(2) El compuesto de (1) anteriormente que tiene la fórmula (I') siguiente



(I')

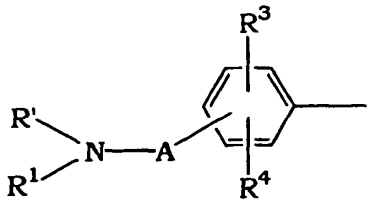
en donde

Ra' es un grupo de fórmula



(a')

o



(b')

en donde

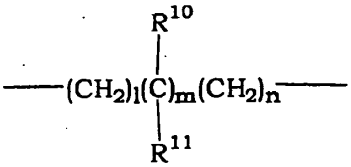
R' es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o aralquilo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

R^1 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 tiene 1 a 4 átomos de carbono, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o R y R^1 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,

R^2 es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son iguales o differentes 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, hidroxi, alcoxi, aralquiloxi, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o azida y

A es un grupo de la fórmula



(c)

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, hidroxialquilo, carboxi o alcoxicarbonilo o R^{10} y R^{11} tomados juntos representan un grupo que forma cicloalquilo, y l, m y n son cada uno 0 o un entero de 1 - 3,

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 o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

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

(4) El compuesto de (2) anteriormente para administración a un sitio concreto en el ojo.

(5) El compuesto de (2) anteriormente para administración en forma de un colirio en el ojo.

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

(7) El compuesto de (2) anteriormente, en donde el compuesto es una sal de ácido clorhídrico de (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.

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

Fig. 1 es una gráfica que muestra el efecto del compuesto sobre la contracción del músculo ciliar por carbacol, en donde las ordenadas representan vlocidad de contración del músculo ciliar, las abcisas representan concentracíon 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.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención, la quinasa Rho significa serina/treonina quinasa activada junto con la activación de Rho. Por ejemplo, se pueden citar ROKα (ROCKII:Leung, T. et al, J. Biol. Chem., 270, 29051 - 29054, 1995), p160 ROCK (ROKβ, 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 .

Los compuestos que tienen una actividad inhibidora de quinasa Rho usados como ingrediente activo en la presente invención son los compuestos de fórmula (I). De estos, se usa más preferiblemente un compuesto de fórmula (I'). En la presente invención, se puede usar a solas dicho 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) y (I') se define como sigue.

Alquilo en R, R' y R^1 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, R' y R^1 tiene 3 a 7 átomos de carbono y se ejemplifica por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo.

Cicloalquilalquilo en R, R' y R^1 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.

Aralquilo en R, R' y R^1 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.

El sustituyente de cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo y aralquilo opcionalmente sustituido en el anillo en R, R' y R^1 es halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor y yodo), alquilo (igual que alquilo en R, R' y R^1), 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, R' y R^1) o haloalquilo (alquilo en R, R' y R^1 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.

El grupo formado por R, R' y R^1 en combinacíon 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, R' y R^1.

Alquilo en R^2 es como se ha definido para R, R' y R^1.

Halógeno, alquilo, alcoxi y aralquilo en R^3 y R^4 son como se ha definido para R, R' y R^1.

Acilo en R^3 y R^4 es alcanoilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, pivaloilo), benzoilo o fenilalcanoilo en donde el resto alcanoilo tiene 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo).

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 alcanoilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, bencilo o el resto alcanoilo es fenilalcanoilo que tiene 2 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, pivaloilamino, benzoilamino, fenilacetilamino, fenilpropionilamino, fenilbutirilamino.

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.

Aralquiloxi 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.

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.

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.

Alcoxi en R^5 es como se define para R, R' y R^1.

Alcoxicarboniloxi en R^5 es aquel en el que el resto alcoxi es alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, isopropoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, isobutoxicarboniloxi, sec-butoxicarboniloxi, terc-butoxicarboniloxi, pentiloxicarboniloxi, hexiloxicarboniloxi.

Alcanoiloxi en R^5 es aquel en que el resto alcanoílo es alcanoílo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi.

Aralquiloxicarboniloxi en R^5 es aquel en que el resto aralquilo es aralquilo que tiene alquilo C_1-C_4, que se ejemplifica por benciloxicarboniloxi, 1-feniletiloxicarboniloxi, 2-feniletiloxicarboniloxi, 3-fenilpropiloxicarboniloxi, 4-fenilbutiloxicarboniloxi.

Alquilo en R^6 es como se define para R, R' y R^1; alquilo en R^8 y R^9 es como se define para R, R' y R^1 y aralquilo en R^8 y R^9 es como se define para R, R' y R^1.

Alquilo en R^7 es como se define para R, R' y R^1 y aralquilo en R^7 es como se define para R, R' y R^1.

El grupo formado por R^6 y R^7 en combinación, que forma un heterociclo que tiene opcionalmente, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido es imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, imidazolin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo, 1,3-tiazolin-2-ilo o benzoimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y similares opcionalmente sustituidos quetienen un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, fenilo, aralquilo. Como se usa aquí, alquilo, alcoxi, haloalquilo y aralquilo son como se definen para R, R' y R^1.

El sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido mencionado anteriormente se ejemplifica por alquilo, aralquilo, haloalquilo. Como se usa aquí, alquilo, aralquilo y haloalquilo son como se definen para R, R' y R^1.

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 hidroxi, que se ejemplifica por hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo. Alquilo en R^{10} y R^{11} es como se ha definido para R, R' y R^1; haloalquilo y alcoxicarbonilo en R^{10} y R^{11} son como se ha definido para R, R' y R^1; aralquilo en R^{10} y R^{11} es como se ha definido para R, R' y R^1; y cicloalquilo formado por R^{10} y R^{11} en combinacíon es el mismo cicloalquilo que en R, R' y R^1.

Alquilo en L es como se define para R, R' y $R^{1.}$

Aminoalquilo en L es un 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 L 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.

Carbamoilalquilo en L es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con carbamoilo, que se ejemplifica por carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 1-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, 4-carbamoilbutilo, 5-carbamoilpentilo y 6-carbamoilhexilo.

Ftalimidoalquilo en L es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con ftalimido, que se ejemplifica por ftalimidometilo, 2-ftalimidoetilo, 1-ftalimidoetilo, 3-ftalimidopropilo, 4-ftalimidobutilo, 5-ftalimidopentilo y 6-ftalimidohexilo.

Alquilo en B es como se define para R, R' y R^1.

Alcoxi en B es como se define para R, R' y R^1.

Aralquilo en B es como se define para R, R' y R^1.

Aralquiloxi en B es como se define para R, R' y R^1.

Aminoalquilo en B es como se define para R, R' y R^1.

Hidroxialquilo en B es como se define para R^{10} y R^{11}.

Alcanoiloxialquilo en B es aquél en donde el alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con alcanoiloxi que tiene un resto alcanoílo de 2 a 6 átomos de carbono, que está ejemplificado por acetiloximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, valeriloximetilo, pivaloiloximetilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo, butiriloxietilo, valeriloxietilo, pivaloiloxietilo.

Alcoxicarbonilalquilo en B es aquél en donde el alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con alcoxicarbonilmetilocarbonilo que tiene un resto alcoxicarbonilmetilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que está ejemplificado por metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, propoxicarbonilmetilo, isopropoxicarbonilmetilo, butoxicarbonilmetilo, isobutoxicarbonilmetilo, sec-butoxicarbonilmetilo, terc-butoxicarbonilmetilo, pentiloxicarbonil-metilo, hexiloxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo, etoxicarboniletilo, propoxicarboniletilo, isopropoxicarboniletilo, butoxicarboniletilo, isobutoxicarboniletilo, sec-butoxicarboniletilo, terc-butoxicarboniletilo, pentiloxicarboniletilo, hexiloxicarboniletilo,

Halógeno en Q^1, Q^2 y Q^3 se define como para R, R' y R^1.

Aralquiloxi en Q^1 y Q^2 se define como para R^3 y R^4.

Alcoxi en Q^3 se define como para R, R' y R^1.

Alquileno en W, X e Y es alquileno linal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno.

Alquenileno en Y es alquenileno lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno.

Alquilo en Rb es como se ha definido para R, R' y R^1.

Aralquilo en Rb es como se ha definido para R, R' y R^1.

Aminoalquilo en Rb es como se define para L.

Mono- o dialquilaminoalquilo en Rb es como se define para L.

El heterociclo en Rc, 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), pìrazinopirimidina (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-pirrolo[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-oxopirrolopiridina, 2,3-dihidro-2,3-dioxopirrolopiridina, 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, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo, alcoxialquilo (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 R^1 y se ejemplifican por metilhidrazino, etilhidrazino, bencilhidrazino.

El compuesto de la fórmula (I) [incluyendo los compuestos de fórmula (I')] se ejemplifica por los compuestos siguientes.

(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-hidroxipropil]-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-feniletil)-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

(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

(35) 1-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina

(36) 1-(1-metil-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietil)-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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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-benciloxicarboxamidpropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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-(IH-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

(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

(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

(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-piridazinail)-4-aminometilciclohexanocarboxamida

(126) trans-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(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

(203) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-4-piperidinacarboxamida

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

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 metanosulfonico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandelico, 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.

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.

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, 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.

El agente para la profilaxis y el tratamiento de astenopía y pseudomiopía de la presente invención se administra por vía oral o patenteral. 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.

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 vehicúlo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, excipiente, ligante, disgregante, correctivo, corrector, emulsionante, diluyente, solubilizante) para proporcionar una 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.

Cuando se fabrica una preparación sólida, se usan aditivos tales como sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, D-manitol, maltitol, dextrano, almidones, agar, arginatos, quitinas, quiitosanos, 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 pelicular, comprimidos bicapa y comprimidos multicapa.

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 palmitico). Ejemplos de productos de este tipo disponibles en el mercado incluyen Witepsol (fabricado por Dynamitnovel Ltd.), Farmazol (NOF Corporation).

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

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

Cuando se prepara un inyectable, se usa una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, solución isotonica, 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 bencílico).

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 apropiadmente diversos aditivos tales como tampón, estabilizante, agente humectante, emulgente, agente de suspención, 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.

El agente humectante puede ser, por ejemplo, glicerol.

El emulgente puede ser, por ejemplo, polivinilpirroloidona.

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

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

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 bencílico, alcohol fenetílico, ácido sórbico y sales del mismo, timerosal, clorobutanol.

El espesante puede ser, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa, y sus sales.

Cuando el uso es como colirio, preferiblemente el pH se ajusta generalmente a aproximadamente 4 - 9, preferiblemente aproximadamente 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).

El agente de la presente invención para la profilaxis y el tratamiento de astenopía y pseudomiopía contiene un ingrediente activo en una proporcion 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 que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho en una proporcion 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 proporcion de 0 0001 - 10 w/w%, preferiblemente 0,001 - 1 w/w%, varias veces al día, preferiblemente 1 - 6 veces al día.

Ejemplos

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

Ejemplo 1: Colirio 1

(+)-trans-4-(1-Aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano 2HCl.1H_2O (en este documente after compuesto A), que es un compuesto que tiene actividad inhibidora 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

Ejemplo 2: Colirio 2

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

Ejemplo 3: Colirio 3

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

Ejemplo 4: Colirio 4

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 6/5H_2O (aquí en lo sucesivo compuesto B), que es un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho, a una concentracíon 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 concentracíon de 0,1 %.

Ejemplo 6: Colirio 6

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

Ejemplo 7: Colirio 7

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 1H_2O (aquí en lo sucesivo compuesto D), que es un compuesto que tiene actividad inhibidora de quinasa Rho, a una concentracíon de 0,03 %.

Ejemplo 8: Comprimidos

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 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

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 través de un tamiz de malla 24 y se

añadieron talco y estearato de magnesio. Se rellenaron cápsulas duras (nº 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 contracción provocada por carbacol de músculo ciliar extraído de conejo blanco

Método experimental

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, $CaCl_2$ $2H_2O$:2,0 mM, $MgCl_2$ $6H_2O$:1,2 mM, NaH_2PO_4 $2H_2O$:1,2 mM, $NaHCO_3$: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 inhibidora de la respuesta de contracción fásica, dependiente de la dosis. El medicamento de ensayo fue (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl $1H_2O$ (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. 1. 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 contración por carbacol fue $2{,}8\times10^{-6}$ M.

La contracción y la relajación del músculo ciliar desmpeñan 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 via 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.

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 µl que contienen 0,5 % de Compuesto A, se calcula que 1/1000 del mismo a ser transferido a la cámara anterior es $1{,}5\times10^{-5}$. Por lo tanto, se considera que estos resultados de ensayo también indican una concentracíon suficientemente efectiva in vivo.

Ejemplo experimental 2: Trastorno oftálmico causado por instillación 8 veces al día en conejos blancos

Medicamento de ensayo

Compuesto A (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl $1H_2O$

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

Cada uno de los medicamentos de ensayo, compuesto A y compuesto C, se disolvió en la base siguiente a una concentracíon 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

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 de100 g al día de un pienso sólido (Labo R Stock, Nihon-Nosan Kogyo K.K.). Se les permitió libre acceso al agua corriente. Instillación: Usando una micropipeta, cada medicamento de ensayo (100 µl) se instiló en el ojo derecho de cada animal 8 veces a intervalos deuna hora. En el ojo izquierdo se instiló una base de la misma manera.

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.

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	
A. Grado de opacidad		· Ninguna hinchazón	0
· Ninguna opacidad (normal)	0	· Ligera tendencia edematosa	0,5
· Areas dispersas o difusas, detalles de iris claramente visibles	1	· Hinchazón por encima de lo normal	1
· Areas translúcidas fácilmente discernibles, detalles de iris ligeramente oscurecido	2	· Hinchazón clara con ectropión parcial de los párpados	2
· Areas opalescentes, sin detalles de iris visibles, tamaño de pupila apenas discernible	3	· Hinchazón con los párpados medio cerrados	3
· Opaca, iris invisible	4	· Hinchazón con los párpados medio cerrados a completamente cerrados	4
		C) Rojez de la conjuntiva bulbar	
B. Area de opacidad		· Ninguna inyección	0
· Un cuarto (o menos), pero no cero	1	· Ligera vasodilatación de vasos circumcorneales	0,5
· Mayor que un cuarto, pero menos que la mitad	2	· Vasodilatación más prominente	1

· Mayor que la mitad, pero menos que tres cuartos 3

· Mayor que tres cuartos, hasta toda el área 4

Iris

Valores

· Normal 0

· 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) 1

· Ninguna reacción a la luz, hemorragia, gran destrucción, (cualquiera o todas ellas) 2

Conjuntiva

A. Rojez de la conjuntiva palpebral

· Ninguna inyección 0

· Mucosa coloreada muy ligeramente de rojo, una vasodilatación ligera en el borde palpebral 0,5

· Inyección clara por encima de lo normal, mucosa coloreada más definidamente de rojo, hinchazón prominente 1

· Mucosa coloreada muy notablemente de rojo, vasos periféricos ligeramente confusos 2

· Rojo fornido difuso (más grave que 2) 3

· Notable vasodilatación de vasos que van hacia el borde palpebral o los vasos se colorearon bastante de rojo 2

D. Membrana parpadeante

· Ninguna inyección 0

· Tendencia hacia vasodilatación y edema 0,5

· Vasodilatación más prominente, el borde palpebral coloreado de rojo 1

· Vasodilatación muy marcada, toda la membrana parpadeante coloreada de rojo 2

E) Descarga

· Ninguna descarga 0

· Cualquier cantidad diferente de la normal (no incluye cantidades pequeñas observadas en el ángulo interno del ojo) 1

· Descarga con humectación de los párpados y pelo inmediatamente adyacente a los párpados 2

· Descarga con humectación de los párpados y pelo, y son considerables alrededor del ojo 3

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

Elemento para puntuar lesiones oculares			Instilación				
			Antes	2ª	4ª	6ª	8ª
0,125%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	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
0,25%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	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
0,5%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	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
1,0%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	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)

Elemento para puntuar lesiones oculares			Instilación				
			Antes	2ª	4ª	6ª	8ª
0,125%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	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
0,25%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0	0	0
	Conjuntiva	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
0,5%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0,33	0	0,67
	Conjuntiva	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
1,0%	Córnea	Grado	0	0	0	0	0
		Area	0	0	0	0	0
	Iris	Valores	0	0	0,67	1,00	1,00
	Conjuntiva	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

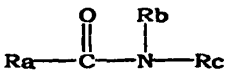
De acuerdo con la observación de la mancha de tinción corneal, la administración de compuesto A a cualquier concentracíon no condujo a anormalidades. En cambio, cuando se administró el compuesto C, la instilación al 0,25 % causó anormalidad en dos ojos, las instilaciones al 0,5% y 1,0% causaron anormalidad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

Aplicación industrial.

En tanto en cuanto que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de quinasa Rho inhibe la contracción del músculo ciliar, es útil como agente para la profilaxis y el tratamiento de astenopia y pseudomiopía causadas por tensión anormal sostenida del músculo ciliar.

REIVINDICACIONES

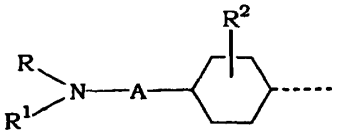
1. Un compuesto que tiene una actividad inhibidora de quinasa Rho, de la fórmula siguiente (I)



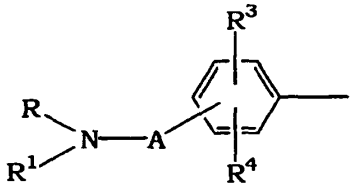
(I)

en donde

Ra es un grupo de la fórmula

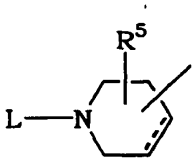


(a)



(b)

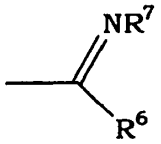
o



(c)

en las fórmulas (a) y (b),

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, o un grupo de fórmula



(d)

donde R^6 es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, o la fórmula: $-NR^8R^9$ en donde R^8 y R^9 son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo en donde el alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, R^7 es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, aralquilo en donde el alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, nitro o ciano, o R^6 y R^7 en combinación representan un grupo que forma un heterociclo que tiene opcionalmente, en el anillo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

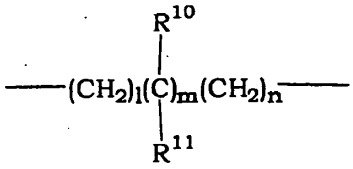
R^1 es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o aralquilo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

R^2 es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son iguales o differentes 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, hidroxi, alcoxi, aralquiloxi, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o azida y

A es un grupo de la fórmula

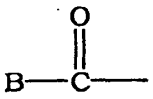


(e)

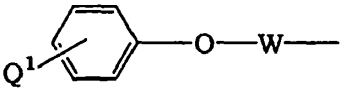
en donde R^{10} y R^{11} son iguales o diferentes y cada uno es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, haloalquilo, aralquilo en donde el resto alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo, carboxi o alcoxicarbonilo o R^{10} y R^{11} tomados juntos representan un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

en la fórmula (c),

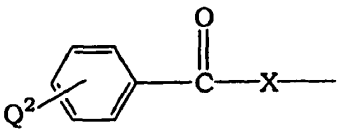
L es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, tetrahidrofurfurilo, carbamoilalquilo, ftalimidoalquilo, amidino o un grupo de fórmula



(f)

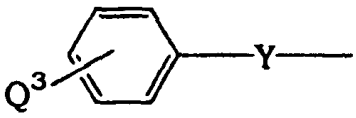


(g)



(h)

o



(i)

en donde B es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, alcoxi, aralquilo en donde el alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono, aralquiloxi, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, α-aminobencilo, furilo, piridilo, fenilo, fenilamino, estirilo o imidazopiridilo,

Q^1 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, aralquiloxi o tienilmetilo,

W es alquileno,

Q^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxi o aralquiloxi,

X es alquileno,

Q^3 es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi, nitro, amino, 2,3-dihidrofurilo o 5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo;

e Y es un enlace sencillo, alquileno o alquenileno, y

en la fórmula (c),

una línea discontinua es un enlace sencillo o un enlace doble, y

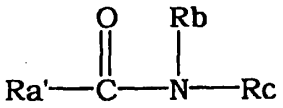
R^5 es un hidrógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxicarboniloxi, alcanoiloxi o aralquiloxicarboniloxi;

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 o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable,

para uso en la profilaxis y el tratamiento de astenopía o pseudomiopía.

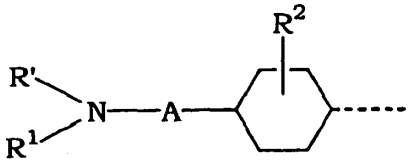
2. El compuesto para uso según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I') siguiente



(I')

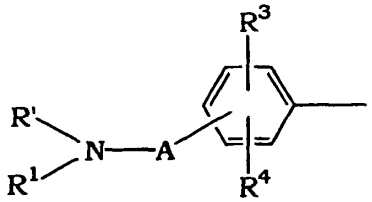
en donde

Ra' es un grupo de fórmula



(a')

o



(b')

en donde

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,

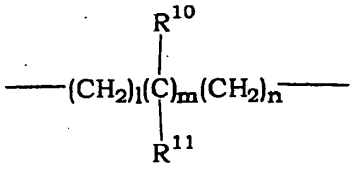
R^1 es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo que tiene 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilalquilo en donde el resto cicloalquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, fenilo o aralquilo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

carbono, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o R y R^1 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,

R^2 es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono,

R^3 y R^4 son iguales o differentes 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, hidroxi, alcoxi, aralquiloxi, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarbamoilo o azida y

A es un grupo de la fórmula



(e)

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, hidroxialquilo, carboxi o alcoxicarbonilo o R^{10} y R^{11} tomados juntos representan un grupo que forma cicloalquilo, y l, m y n son cada uno 0 o un entero de 1 - 3,

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 o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto para uso según la reivindicación 2, en donde el compuesto es (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridil-carbamoil)ciclohexano, (+)-trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida, (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida, (R)-(+)-(1H-pirrolo[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 según la reivindicación 2, para administración a un sitio concreto en el ojo.

5. El para uso según la reivindicación 2, para administración en forma de un colirio en el ojo.

6. El compuesto para uso según la reivindicación 2, 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.

7. El compuesto para uso según la reivindicación 2, en donde el compuesto es una sal de ácido clorhídrico de (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.

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

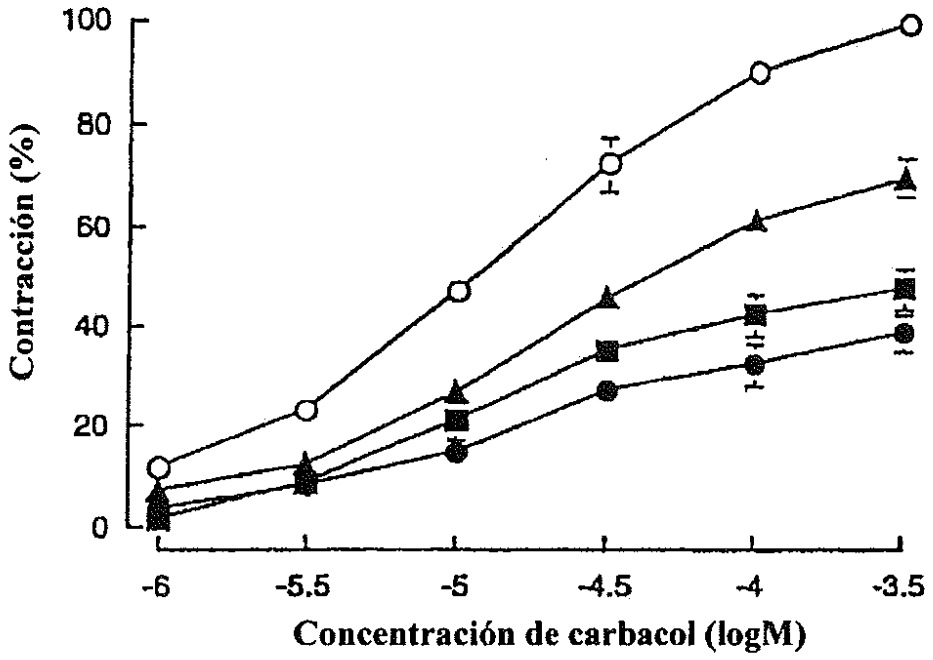

100
80
60
40
20
0
Contracción (%)
-6
-5.5
-5
-4.5
-4
-3.5
Concentración de carbacol (logM)

FIG. 1