

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 928**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/02** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09702189 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2252589**

54 Título: **Compuestos de 6- y 7-aminoisoquinolina y métodos para preparar y usar los mismos**

30 Prioridad:

**17.01.2008 US 9326**

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

**12.03.2013**

73 Titular/es:

**AERIE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
7020 Kit Creek Road, Suite 270  
Research Triangle Park, NC 27709, US**

72 Inventor/es:

**DELONG, MITCHELL, A.;  
STURDIVANT, JILL, MARIE;  
HEINTZELMAN, GEOFFREY, RICHARD y  
ROYALTY, SUSAN, M.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 397 928 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

Compuestos de 6- y 7-aminoisoquinolina y métodos para preparar y usar los mismos

La presente invención se refiere a compuestos de 6-aminoisoquinolina que afectan a la función de cinasas en una célula y que son útiles como agentes terapéuticos o con agentes terapéuticos. En particular, estos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades oculares tales como glaucoma y para enfermedades caracterizadas por un crecimiento anómalo, tales como cánceres.

Una variedad de hormonas, neurotransmisores y sustancias biológicamente activas controlan, regulan o ajustan las funciones de los organismos vivos mediante receptores específicos ubicados en las membranas celulares. Muchos de estos receptores median la transmisión de señales intracelulares activando proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) a las que se acopla el receptor. Tales receptores se denominan genéricamente receptores acoplados a proteínas G (GPCR) e incluyen, entre otros, receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, receptores  $\beta$ -adrenérgicos, receptores de opioides, receptores de cannabinoides y receptores de prostaglandina. Los efectos biológicos de activar estos receptores no son directos sino que están mediados por una variedad de proteínas intracelulares. La importancia de estas proteínas secundarias o "posteriores" sólo se está reconociendo e investigando en la actualidad como posibles puntos de intervención en estados patológicos. Una de las clases más importantes de estos efectores posteriores es la clase de "cinasas".

Las diversas cinasas desempeñan por tanto importantes papeles en la regulación de diversas funciones fisiológicas. Por ejemplo, se han implicado las cinasas en varios estados patológicos, incluyendo, pero sin limitarse a: indicaciones cardíacas tales como angina de pecho, hipertensión esencial, infarto de miocardio y arritmias supraventriculares y ventriculares; insuficiencia cardíaca congestiva; aterosclerosis; insuficiencia renal, diabetes; indicaciones respiratorias tales como asma, bronquitis crónica, broncoespasmo, enfisema, obstrucción de las vías respiratorias e indicaciones de las vías respiratorias altas tales como rinitis, alergias estacionales y enfermedad inflamatoria; inflamación en respuesta a lesión; y artritis reumatoide. La importancia de los inhibidores de p38 MAPK en particular como nuevos fármacos para la artritis reumatoide se refleja por el gran número de compuestos que se han desarrollado a lo largo de los últimos años (J. Westra y P. C. Limburg Mini-Reviews in Medicinal Chemistry Volumen 6, Número 8, agosto de 2006). Otros estados incluyen enfermedad inflamatoria del intestino crónica, glaucoma, hipergastrinemia, indicaciones gastrointestinales tales como trastorno ácido/péptico, esofagitis erosiva, hipersecreción gastrointestinal, mastocitosis, reflujo gastrointestinal, úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, dolor, obesidad, bulimia nerviosa, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, malformaciones de órganos (por ejemplo, malformaciones cardíacas), enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, infección de Epstein-Barr y cáncer (Nature Reviews Drug Discovery 1, 493-502 2002). En otros estados patológicos, sólo está quedando claro en la actualidad el papel de las cinasas. La retina es un tejido complejo que se compone de múltiples capas celulares interconectadas, altamente especializadas para transformar luz y color en señales eléctricas que se perciben por el cerebro. El daño o la muerte de las células sensibles a la luz primarias, los fotorreceptores, da como resultado efectos devastadores para la visión. A pesar de la identificación de numerosas mutaciones que provocan degeneraciones retinianas heredadas, no se entienden bien los mecanismos celulares y moleculares que conducen desde las mutaciones primarias hasta la apoptosis de fotorreceptores, pero pueden implicar la ruta wnt (A. S. Hackam, The Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration IUBMB Life Volumen 57, Número 6, junio de 2005).

El éxito del inhibidor de tirosina-cinasa STI571 (Gleevec) en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (Nature Reviews Drug Discovery 2, 296-313 2003) ha alentado esfuerzos considerables para desarrollar otros inhibidores de cinasas para el tratamiento de una amplia gama de otros cánceres (Nature Reviews Cancer 3, 650-665 2003). El equilibrio entre el inicio y la inactivación de señales intracelulares determina la intensidad y duración de la respuesta de los receptores a estímulos tales como agonistas. Cuando se produce desensibilización, se reduce o se impide la mediación o regulación de la función fisiológica mediada o regulada por las proteínas G a las que se acoplan los receptores. Por ejemplo, cuando se administran agonistas para tratar una enfermedad o estado mediante la activación de determinados receptores, los receptores llegan a desensibilizarse de manera relativamente rápida frente a la acción de las cinasas receptoras acopladas a proteínas G (GRK) de manera que la administración del agonista puede no dar ya como resultado una activación terapéutica de los receptores apropiados. En ese punto, la administración del agonista ya no permite un control eficaz o suficiente de o la influencia sobre la enfermedad o el estado que pretende tratarse.

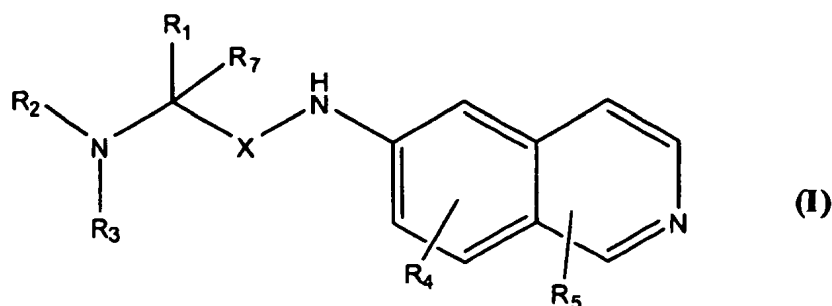
El documento WO-A-2008/036540 da a conocer derivados de 2H-isoquinolin-1-ona y 3H-quinazolin-4-ona sustituidos útiles como inhibidores de Rho cinasa y para tratar una variedad de enfermedades y trastornos que están mediados o sostenidos a través de la actividad de Rho cinasa, incluyendo enfermedades cardiovasculares, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, métodos para usar tales compuestos y procedimientos para preparar tales compuestos.

El documento US-A-2007/0173530 da a conocer compuestos de 6-aminoisoquinolina que son adecuados para tratar cáncer, obesidad y glaucoma.

En vista del papel que tienen las cinasas en muchos estados patológicos, existe la necesidad urgente y continuada

de ligandos de molécula pequeña que inhiban o modulen la actividad de las cinasas. Sin querer limitarse por la teoría, se cree que la modulación de la actividad de las cinasas por los compuestos de la presente invención es responsable de sus efectos beneficiosos.

La invención proporciona un compuesto según la fórmula (I):



5 cualquier isómero óptico, diastereómero o enantiómero de fórmula I o un solvato o sal fisiológicamente aceptable del mismo,

en el que R<sub>1</sub> es un tiofenilo sustituido o no sustituido,

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciano,

10 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, nitro, ciano, carbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, heteroarilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se combinan para formar un anillo de al menos cinco y como máximo ocho átomos miembros,

X es un grupo carbonilo, un grupo sulfona, tiocarbonilo o metileno, y

15 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente, halógeno, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, amino, carbonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo, alqueno, alquino, nitro, ciano, carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en los que

20 arilo es un grupo carbocíclico aromático que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo, alcoxilo, heteroarilo, acilo, carbonilamino, nitro, amino, ciano, halógeno e hidroxilo;

heteroarilo es un radical carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo carbocíclico que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, carbonilamino y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

25 cicloalquilo es un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente que es monocíclico o sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiro o con puentes y que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, nitrilo, halógeno y amino;

heterocicloalquilo es un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente que contiene al menos un heteroátomo que es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico condensado, espiro o con puente y que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, nitrilo, halógeno y amino.

30 La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende

a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11; y

b) un portador.

35 La invención proporciona además un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, en el que la enfermedad comprende al menos una de enfermedad ocular, trastorno óseo, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, pancreatitis, cáncer, infarto de miocardio, alteración gástrica, hipertensión, control de la fecundidad, congestión nasal, trastorno de la vejiga neurógena, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

El uso de "que incluye", "que comprende" o "que tiene" y variaciones de los mismos en el presente documento

pretende englobar los elementos enumerados después y equivalentes de los mismos así como elementos adicionales.

También se entiende que cualquier intervalo numérico citado en el presente documento incluye todos los valores desde el valor inferior hasta el valor superior. Por ejemplo, si se establece un intervalo de concentración como del 1% al 50%, se entiende que valores tales como del 2% al 40%, del 10% al 30% o del 1% al 3%, etc., están enumerados expresamente en esta memoria descriptiva. Estos son sólo ejemplos de lo que se pretende específicamente, y todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre e incluyendo el valor inferior y el valor superior enumerados han de considerarse que están establecidos expresamente en esta memoria descriptiva.

Todos los porcentajes, razones y proporciones usados en el presente documento son tanto por ciento en peso a menos que se especifique de otro modo.

#### *Definiciones*

Lo siguiente es una lista de definiciones y abreviaturas para términos, tal como se usan en el presente documento.

“AcOH” es la abreviatura para ácido acético.

“Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. “Alquilo” puede ejemplificarse mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente, pero no se limita a, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, amino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. “Alquilo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>” se refiere a grupos alquilo que contienen de n a m átomos de carbono, en los que n y m son números enteros. En algunas realizaciones adecuadas, n es aproximadamente 1 átomo miembro y m es aproximadamente 5 átomos miembros.

“Alquenilo” se refiere a un resto hidrocarbonado alifático insaturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Los restos alquenilo contienen al menos un alqueno. “Alquenilo” puede ejemplificarse mediante grupos tales como etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo y similares. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, halógeno o alcoxilo. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Los sustituyentes pueden ubicarse en el propio alqueno y también en los átomos miembros adyacentes del resto alquino. “Alquenilo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>” se refiere a grupos alquenilo que contienen de n a m átomos de carbono, en los que n y m son números enteros. En algunas realizaciones adecuadas, n es aproximadamente 2 átomos miembros y m es aproximadamente 6 átomos miembros.

“Alquinilo” se refiere a un resto hidrocarbonado alifático insaturado que incluye grupos de cadena lineal y de cadena ramificada. Los restos alquinilo contienen al menos un alquino. “Alquinilo” puede ejemplificarse mediante grupos tales como etinilo, propinilo, n-butinilo y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, amino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Los sustituyentes no están en el propio alquino sino en los átomos miembros adyacentes del resto alquinilo. “Alquinilo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub>” se refiere a grupos alquinilo que contienen de n a m átomos de carbono, en los que n y m son números enteros. En algunas realizaciones adecuadas, n es aproximadamente 2 átomos miembros y m es aproximadamente 6 átomos miembros.

“Acilo” o “carbonilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, grupo carbocíclico, grupo heterocarbocíclico, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo. Alquilarbonilo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> se refiere a un grupo en el que el resto carbonilo está precedido por una cadena de alquilo de n a m átomos de carbono, en la que n y m son números enteros. En algunas realizaciones adecuadas, n es aproximadamente 2 átomos miembros y m es aproximadamente 6 átomos miembros.

“Administrar” tal como se usa en el presente documento se refiere a la administración de los compuestos según sea necesario para lograr un efecto deseado.

“Alcoxilo” se refiere al grupo -O-R en el que R es acilo, alquilo alquenilo, alquilo alquinilo, arilo, carbocíclico, heterocarbocíclico, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo.

“Amino” se refiere al grupo -NR'R” en el que R' y R” son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo. Los grupos R' y R” pueden unirse ellos mismos para formar un anillo.

“Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático. “Arilo” puede ejemplificarse mediante fenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Cuando está sustituido, el grupo sustituyente es preferiblemente, pero no se limita a, alquilo, alcoxilo, heteroarilo, acilo, carboxilo, carbonilamino, nitro, amino, ciano, halógeno o hidroxilo. Los sustituyentes pueden situarse en diversas ubicaciones en un grupo arilo. Por ejemplo, los sustituyentes en un grupo fenilo pueden ubicarse en una posición orto, una posición meta, la posición para o combinaciones de las mismas.

“Boc<sub>2</sub>O” es la abreviatura para dicarbonato de di-terc-butilo.

“Carboxilo” se refiere al grupo -C(=O)OR, en el que R es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

“Carbonilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que cada R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo.

5 “Carbonilamino” se refiere al grupo -C(O)NR’R” en el que R’ y R” son, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo. Los grupos R’ y R” pueden unirse ellos mismos para formar un anillo.

“Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tienen un sustituyente arilo de manera que el sustituyente arilo se une a través de un grupo alquilo. “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo” puede ejemplificarse mediante bencilo.

10 “Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo de manera que el sustituyente heteroarilo se une a través de un grupo alquilo.

15 “Grupo carbocíclico” o “cicloalquilo” significa un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente. Los grupos carbocíclicos son monocíclicos, o son sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiro o con puentes. Los grupos carbocíclicos monocíclicos contienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos carbocíclicos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 9 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos carbocíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo inferior, hidroxilo, nitrilo, halógeno y amino. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Los grupos carbocíclicos preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y cicloheptilo. Grupos carbocíclico más preferidos incluyen ciclopropilo y ciclobutilo. El grupo carbocíclico más preferido es ciclopropilo. Los grupos carbocíclicos no son aromáticos.

20 “Controlar la enfermedad o el estado” significa cambiar la actividad de una o más cinasas para afectar a la enfermedad o el estado.

25 “Enfermedad o estado asociado con la actividad de cinasas” significa una enfermedad o un estado tratable, en su totalidad o en parte, mediante la inhibición de una o más cinasas.

“DMAP” es la abreviatura para dimetilaminopiridina.

“DMF” es la abreviatura para dimetilformamida.

“DMSO” es la abreviatura para dimetilsulfóxido.

“DMS” es la abreviatura para sulfato de dimetilo.

30 “EDC” es la abreviatura para clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N’-etilcarbodiimida.

“Excipiente” se refiere un aditivo fisiológicamente compatible útil en la preparación de una composición farmacéutica. Pueden encontrarse ejemplos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Science, 16<sup>a</sup> Ed.

35 “Enfermedad ocular” tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a glaucoma, alergia, cánceres de los ojos, enfermedades neurodegenerativas de los ojos y sequedad de ojos.

“FBS” es la abreviatura para suero bovino fetal.

“Halógeno” se refiere a restos fluoro, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente, el halógeno es fluoro, cloro o bromo.

“HATU” es la abreviatura para hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

40 “Heteroarilo” o “grupo heteroaromático” se refiere a un radical carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo carbocíclico. Heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes pueden estar sustituidos en sí mismos. Sustituyentes preferidos, pero no limitativos, son arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, carbonilamino o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Grupos heteroaromáticos preferidos incluyen tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiofenilo, tiazolilo, purinilo, pirimidilo, piridilo y furanilo. Grupos más heteroaromáticos más preferidos incluyen benzotiofuranilo, tiofenilo, tienilo, furanilo, tetrazolilo, triazolilo y piridilo.

45 “Heteroátomo” significa un átomo distinto de carbono en el anillo de un grupo heterocíclico o un grupo heteroaromático o la cadena de un grupo heterogéneo. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

5 “Grupo heterocarbocíclico” o “heterocicloalquilo” o “grupo heterocíclico” significa un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente que contiene al menos un heteroátomo. Los grupos heterocarbocíclicos son monocíclicos, o son sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiro o con puentes. Los grupos heterocarbocíclicos monocíclicos contienen de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos heterocarbocíclicos bicíclicos contienen de 8 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 9 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos heterocarbocíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo inferior, hidroxilo, nitrilo, halógeno y amino. Los sustituyentes también pueden estar sustituidos en sí mismos. Los grupos heterocarbocíclicos preferidos incluyen epoxi, tetrahidrofuranilo, azaciclopentilo, azaciclohexilo, piperidilo y homopiperidilo. Grupos heterocarbocíclicos más preferidos incluyen piperidilo y homopiperidilo. El grupo heterocarbocíclico más preferido es piperidilo. Los grupos heterocarbocíclicos no son aromáticos.

10 “Hidroxi” o “hidroxilo” significa una entidad química que consiste en -OH. Los alcoholes contienen grupos hidroxilo. Los grupos hidroxilo pueden ser libres o estar protegidos. Un nombre alternativo para hidroxilo es hidroxi.

“LDA” es la abreviatura para diisopropilamido de litio.

15 “Grupo de unión” significa una cadena lineal de n átomos miembros en la que n es un número entero desde 1 hasta 4.

“Átomo miembro” significa un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los átomos miembros pueden estar sustituidos hasta su valencia normal.

20 “Portador farmacéuticamente aceptable” significa un portador que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente compatible con los demás constituyentes de la composición, no perjudiciales para el receptor y que no son indeseables ni biológicamente ni de otro modo. “Un portador farmacéuticamente aceptable” incluye uno o más de un portador. Las realizaciones incluyen portadores para la administración tópica, ocular, parenteral, intravenosa, intraperitoneal intramuscular, sublingual, nasal y oral. “Portador farmacéuticamente aceptable” también incluye agentes para la preparación de dispersiones acuosas y polvos estériles para inyección o dispersiones.

25 “Anillo” significa una colección de átomos miembros que son cíclicos. Los anillos pueden ser carbocíclicos, aromáticos o heterocíclicos o heteroaromáticos, y pueden estar sustituidos o no sustituidos, y pueden ser saturados o insaturados. Las uniones de anillos con la cadena principal pueden ser condensadas o espirocíclicas. Los anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los anillos contienen al menos 3 átomos miembros y como máximo 12 átomos miembros. Los anillos monocíclicos pueden contener de 3 a 10 átomos miembros y los anillos bicíclicos pueden contener de desde 8 hasta 12 átomos miembros. Los propios anillos bicíclicos pueden ser condensados o espirocíclicos. Los anillos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo inferior, hidroxilo, nitrilo, halógeno y amino.

30 “Sulfonilo” se refiere al grupo  $-S(O)_2R'$  en el que R' es alcoxilo, alquilo, arilo, carbocíclico, heterocarbocíclico, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo.

35 “Sulfonilamino” se refiere al grupo  $-S(O)_2NR'R''$  en el que R' y R'' son, independientemente, alquilo, arilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo.

40 “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una dosificación de los compuestos o composiciones, eficaz para influir, reducir o inhibir la actividad de o impedir la activación de una cinasa. Este término tal como se usa en el presente documento también puede referirse a una cantidad eficaz para provocar un efecto *in vivo* deseado en un animal, preferiblemente, un ser humano, tal como reducción en la presión intraocular.

“THF” es la abreviatura para tetrahidrofurano.

“Tioalquilo” se refiere al grupo -S-alquilo.

Compuestos de 6-aminoisoquinolina

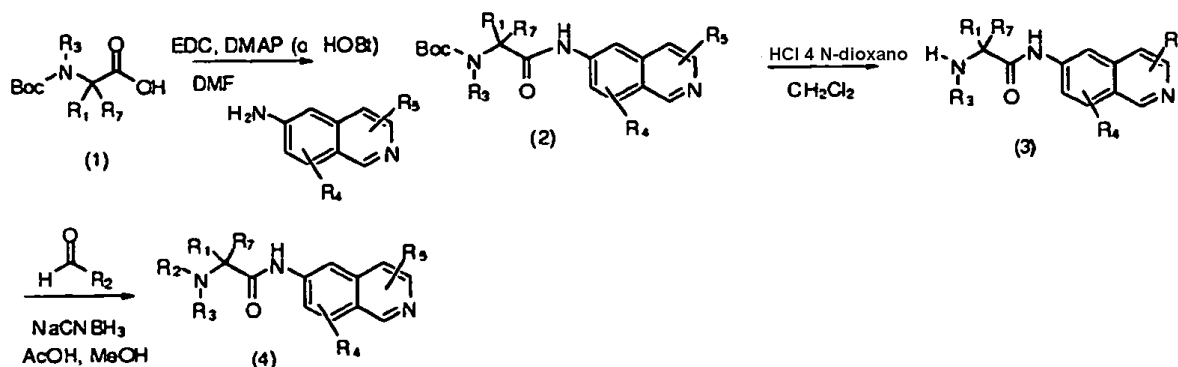
45 Se proporcionan compuestos de 6-aminoisoquinolina novedosos de acuerdo con la reivindicación 1.

En realizaciones preferidas de fórmula I, X es un grupo carbonilo, R<sub>4</sub> es hidrógeno, R<sub>5</sub> es hidrógeno y R<sub>7</sub> contiene 1 (un) átomo miembro. En algunas realizaciones preferidas, X es un grupo carbonilo y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

50 Aún en otras realizaciones preferidas de fórmula I, X es un grupo sulfona, R<sub>4</sub> es hidrógeno, R<sub>5</sub> es hidrógeno y R<sub>7</sub> contiene 1 (un) átomo miembro. En algunas realizaciones preferidas X es un grupo sulfona y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otras realizaciones preferidas, X es un grupo sulfona y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se combinan para formar un anillo de al menos cinco y como máximo ocho átomos miembros.

Los compuestos de 6-aminoisoquinolina pueden sintetizarse mediante los esquemas generales expuestos a continuación.

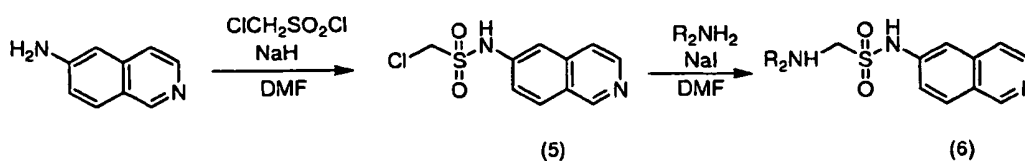
Esquema 1



en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub> y X se definieron anteriormente.

- 5 Esquema 1: se activó el ácido seleccionado (1) con un agente apropiado tal como clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ("EDC") entonces se acopló a 6-aminoisoquinolina usando procedimientos de acoplamiento convencionales para formar el producto intermedio deseado (2). Se hizo reaccionar la amina (2) con el HCl en cloruro de metileno para generar la amida (3) directamente. Cuando se deseaba que se añadiese un grupo R<sub>2</sub>, se sometió (3) a condiciones de aminación reductora para generar los compuestos N,N-disustituidos de tipo (4).

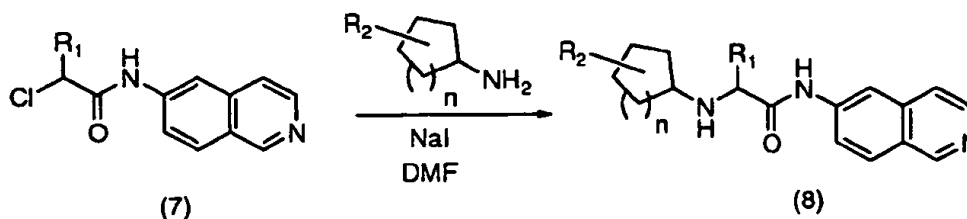
Esquema 2



- 10 Esquema 2: se trata 6-aminoisoquinolina con hidruro de sodio y luego cloruro de clorometanosulfonilo para proporcionar la sulfonamida 5. El tratamiento de la clorosulfonamida 5 con una amina en presencia de yoduro de sodio proporciona la amina deseada 6.

- 15 Usando reacciones similares a las del esquema 2, pueden prepararse compuestos con un resto cicloalquilo. Los compuestos se obtienen usando una cicloalquilamina en vez de una anilina para desplazar el cloruro (esquema 3).

Esquema 3



Esquema 3: el tratamiento de la cloroamida 7 con una amina en presencia de yoduro de sodio proporciona el producto deseado 8.

## 20 Métodos

- La presente memoria descriptiva da a conocer un método de tratamiento de un estado que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento, una cantidad segura y eficaz de un derivado de 6-aminoisoquinolina, en el que el estado se selecciona del grupo que consiste en enfermedad ocular (por ejemplo, degradación de la retina o glaucoma), trastorno óseo, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, pancreatitis, 25 cáncer, infarto de miocardio, alteración gástrica, hipertensión, control de la fecundidad, trastornos del crecimiento del cabello, congestión nasal, trastorno de la vejiga neurógena, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico.

Los compuestos de 6-aminoisoquinolina de las fórmulas anteriores y composiciones que las incluyen tienen actividad inhibitoria de cinasas y son útiles por tanto para influir o inhibir la acción de cinasas, y en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o estados influidos por cinasas. Las 6-aminoisoquinolinas pueden usarse para influir o inhibir la acción de cinasas o bien en una célula *in vitro* o bien en una célula en un organismo vivo *in vivo*.  
 5 Específicamente, se da a conocer un método de inhibición de la acción de una cinasa que comprende aplicar a un medio tal como un medio de ensayo o poner en contacto con una célula o bien en una célula *in vitro* o bien en una célula en un organismo vivo *in vivo*, una cantidad inhibitoria eficaz de un compuesto según la fórmula (I). Las cinasas a modo de ejemplo que pueden influirse incluyen, pero no se limitan a, ROK-I, ROK-II, PKA, PKC, CAM  
 10 cinasas, GRK-2, GRK-3, GRK-5 o GRK-6. En una realización preferida, la cinasa inhibida es una rho cinasa. En otra realización, las 6-aminoisoquinolinas según la fórmula (I) se usan en métodos para influir en (por ejemplo, inhibir o reducir) la acción de una cinasa en una célula que comprende administrar a, o poner en contacto con, la célula una cantidad eficaz de una o más 6-aminoisoquinolinas para influir en la acción de la cinasa en la célula. La una o más de las 6-aminoisoquinolinas se administran preferiblemente en una formulación farmacéuticamente aceptable, tal como en o con un portador farmacéuticamente aceptable, cuando se administran las 6-aminoisoquinolinas a una  
 15 célula o células en un cuerpo u organismo vivo.

El tratamiento o la prevención de enfermedades o estados para los que las 6-aminoisoquinolinas pueden ser útiles incluyen cualquiera de las enfermedades o los estados asociados con la actividad de cinasas o enfermedades o estados afectados por cinasas. Los ejemplos de estos tipos de enfermedades incluyen degradación de la retina, glaucoma y cáncer.

20 Las 6-aminoisoquinolinas en algunas realizaciones se administrarán junto con la administración de un segundo o en algunos casos un tercer agente terapéutico que se dirige al tratamiento o la prevención de un estado o enfermedad afectado por esas cinasas específicas. La combinación de la administración de las 6-aminoisoquinolinas con otros agentes terapéuticos proporcionará una reducción o prevención del estado o la enfermedad al que se dirige el agente terapéutico, dando como resultado una mejora de la capacidad del agente terapéutico para tener el efecto deseado a lo largo de un periodo de tiempo más prolongado. Adicionalmente, la administración del agente terapéutico o agonista de receptor con una formulación de 6-aminoisoquinolina permitirá que se administren  
 25 menores dosis de los demás agentes terapéuticos durante un periodo de tiempo más prolongado. Los agentes terapéuticos y/o los compuestos de 6-aminoisoquinolina se administran preferiblemente en una formulación farmacéuticamente aceptable con un portador farmacéuticamente aceptable cuando se administran las 6-aminoisoquinolinas a una célula o células en un organismo vivo o un mamífero, preferiblemente ser humano.

#### Composiciones

En otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

- a) un derivado de 6-aminoisoquinolina según la fórmula I de la reivindicación 1
- b) un portador.

35 Pueden obtenerse composiciones que incluyen las 6-aminoisoquinolinas de fórmula (I) en forma de diversas sales o solvatos. Como las sales, se usan sales fisiológicamente aceptables o sales disponibles como materiales de partida.

Las composiciones pueden incluir una o más de las isoformas, isómeros ópticos, diastereómero o enantiómeros de fórmula (I) cuando estén presentes. Cuando existen racematos, cada enantiómero puede usarse por separado, o pueden combinarse en cualquier proporción.

40 Pueden formularse composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención de manera convencional usando uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Por tanto, los compuestos y sus solvatos y sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para la administración mediante, por ejemplo, dosificación sólida, colirio, en una formulación basada en aceite tópica, inyección, inhalación (o bien a través de la boca o bien por la nariz), implantes, o administración oral, bucal, parenteral o rectal. Pueden encontrarse  
 45 generalmente técnicas y formulaciones en "Remington's Pharmaceutical Sciences", (Meade Publishing Co., Easton, Pa.). Las composiciones terapéuticas deben ser normalmente estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender una cantidad segura y eficaz de los compuestos objeto, y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" significa una cantidad de un compuesto suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en el estado que va a tratarse, pero suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una razón riesgo/beneficio razonable), dentro del alcance del criterio médico fundado. Una cantidad segura y eficaz de un compuesto variará con el estado particular que esté tratándose, la edad y el estado físico del paciente que esté tratándose, la gravedad del estado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del  
 55 médico responsable.

La vía por la que se administrarán los compuestos de la presente invención (componente A) y la forma de la



composición dictarán el tipo de portador (componente B) que va a usarse. La composición puede estar en una variedad de formas, adecuadas, por ejemplo, para la administración sistémica (por ejemplo, oral, rectal, nasal, sublingual, bucal, implantes o parenteral) o administración tópica (por ejemplo, aplicación local sobre la piel, ocular, sistemas de suministro de liposomas o iontoforesis).

5 Los portadores para la administración sistémica comprenden normalmente al menos uno de a) diluyentes, b) lubricantes, c) aglutinantes, d) disgregantes, e) colorantes, f) aromas, g) edulcorantes, h) antioxidantes, j) conservantes, k) deslizantes, m) disolventes, n) agentes de suspensión, o) agentes humectantes, p) tensioactivos, combinaciones de los mismos, y otros. Todos los portadores son opcionales en las composiciones sistémicas.

10 El constituyente a) es un diluyente. Los diluyentes adecuados para formas de dosificación sólidas incluyen azúcares tales como glucosa, lactosa, dextrosa y sacarosa; dioles tales como propilenglicol; carbonato de calcio; carbonato de sodio; alcoholes de azúcar, tales como glicerina; manitol y sorbitol. La cantidad del constituyente a) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 90%.

15 El constituyente b) es un lubricante. Los lubricantes adecuados para formas de dosificación sólidas se ejemplifican mediante lubricantes sólidos incluyendo sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y calcio, y sulfato de calcio; y lubricantes líquidos tales como polietilenglicol y aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma). La cantidad del constituyente b) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10%.

20 El constituyente c) es un aglutinante. Los aglutinantes adecuados para formas de dosificación sólidas incluyen polivinilpirrolidona; silicato de aluminio y magnesio; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; gelatina; tragacanto; y celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica. La cantidad del constituyente c) en la composición sistémica es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50%, y en formas de dosificación sólidas oculares de hasta aproximadamente el 99%.

25 El constituyente d) es un disgregante. Los disgregantes adecuados para formas de dosificación sólidas incluyen agar, ácido algínico y la sal de sodio del mismo, mezclas efervescentes, croscarmelosa, crospovidona, carboximetilalmidón sódico, glicolato sódico de almidón, arcillas y resinas de intercambio iónico. La cantidad del constituyente d) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10%.

30 El constituyente e) para formas de dosificación sólidas es un colorante tal como una materia colorante FD&C. Cuando se usa, la cantidad del constituyente e) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,1%.

35 El constituyente f) para formas de dosificación sólidas es un aroma tal como mentol, menta piperita y aromas frutales. La cantidad del constituyente f), cuando se usa, en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0%.

El constituyente g) para formas de dosificación sólidas es un edulcorante tal como aspartamo y sacarina. La cantidad del constituyente g) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 1%.

40 El constituyente h) es un antioxidante tal como hidroxianisol butilado ("BHA"), hidroxitolueno butilado ("BHT") y vitamina E. La cantidad del constituyente h) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5%.

El constituyente j) es un conservante tal como cloruro de benzalconio, metilparabeno y benzoato de sodio. La cantidad del constituyente j) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5%.

45 El constituyente k) para formas de dosificación sólidas es un deslizante tal como dióxido de silicio. La cantidad del constituyente k) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5%.

50 El constituyente m) es un disolvente, tal como agua, solución salina isotónica, oleato de etilo, glicerina, aceites de ricino hidroxilados, alcoholes tales como etanol y disoluciones tamponadas con fosfato. La cantidad del constituyente m) en la composición sistémica o tópica es normalmente de desde aproximadamente el 0 hasta aproximadamente el 100%.

El constituyente n) es un agente de suspensión. Los agentes de suspensión adecuados incluyen AVICEL<sup>®</sup> RC-591 (de FMC Corporation de Filadelfia, Pa.) y alginato de sodio. La cantidad del constituyente n) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 8%.

El constituyente o) es un agente humectante tal como laurilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitano, alquil éteres de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, polietilenglicoles, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, docusato sódico, compuestos de amonio cuaternario, ésteres de azúcar de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos.

5 El constituyente p) es un tensioactivo tal como lecitina, Polysorbate 80 y laurilsulfato de sodio, y los TWEEN® de Atlas Powder Company de Wilmington, Del. Los tensioactivos adecuados incluyen los dados a conocer en el C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Handbook, 1992, págs. 587-592; Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed. 1975, págs. 335-337; y McCutcheon's Volumen 1, Emulsifiers & Detergents, 1994, Edición para Norteamérica, págs. 236-239. La cantidad del constituyente p) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%.

10 Aunque las cantidades de componentes A y B en las composiciones sistémicas variarán dependiendo del tipo de composición sistémica preparada, el derivado específico seleccionado para el componente A y los constituyentes del componente B, en general, las composiciones del sistema comprenden de aproximadamente el 0,001% a aproximadamente el 50% de componente A y de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 99,99% de componente B.

15 Las composiciones para la administración parenteral comprenden normalmente de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 10% de componente A y de aproximadamente el 90 a aproximadamente el 99,99% de componente B que comprende a) un diluyente y m) un disolvente. En una realización, el constituyente a) comprende propilenglicol y m) comprende etanol u oleato de etilo.

20 Las composiciones para la administración oral pueden tener diversas formas de dosificación. Por ejemplo, las formas sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas de dosificación oral comprenden una cantidad segura y eficaz, habitualmente al menos aproximadamente el 5%, y más particularmente desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 50% de componente A. Las composiciones de dosificación oral comprenden además de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 95% de componente B, y más particularmente, de desde aproximadamente el 50 hasta aproximadamente el 75%.

25 Los comprimidos pueden someterse a compresión, formarse triturados de comprimido, recubrirse con recubrimiento entérico, recubrirse con azúcar, recubrirse con película o someterse a compresión de forma múltiple. Los comprimidos comprenden normalmente componente A y componente B, un portador que comprende constituyentes seleccionados del grupo que consiste en a) diluyentes, b) lubricantes, c) aglutinantes, d) disgregantes, e) colorantes, f) aromas, g) edulcorantes, k) deslizantes y combinaciones de los mismos. Diluyentes específicos incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa. Aglutinantes específicos incluyen almidón, gelatina y sacarosa. Disgregantes específicos incluyen ácido alginico y croscarmelosa. Lubricantes específicos incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Colorantes específicos son las materias colorantes FD&C, que pueden añadirse para el aspecto. Los comprimidos masticables contienen preferiblemente g) edulcorantes tales como aspartamo y sacarina, o f) aromas tales como mentol, menta piperita, aromas frutales o una combinación de los mismos.

30 Las cápsulas (incluyendo implantes, formulaciones de liberación programada y de liberación sostenida) comprenden normalmente componente A, y un portador que comprende uno o más a) diluyentes dados a conocer anteriormente en una cápsula que comprende gelatina. Los gránulos comprenden normalmente componente A, y preferiblemente comprenden además k) deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo. Los implantes pueden ser del tipo biodegradable o no biodegradable. Pueden prepararse implantes usando cualquier formulación biocompatible conocida.

35 Las composiciones sólidas también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes del pH o el tiempo, de manera que el componente A se libera en el tracto gastrointestinal en las proximidades de la aplicación deseada, o en diversos puntos y tiempos para prolongar la acción deseada. Los recubrimientos comprenden normalmente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos EUDRAGIT® (disponible de Rohm & Haas G.M.B.H. de Darmstadt, Alemania), ceras y goma laca.

40 Las composiciones para la administración oral también pueden tener formas líquidas. Por ejemplo, las formas líquidas adecuadas incluyen disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, elixires, tinturas, jarabes y similares. Las composiciones líquidas administradas por vía oral comprenden normalmente componente A y componente B, concretamente, un portador que comprende constituyentes seleccionados del grupo que consiste en a) diluyentes, e) colorantes, f) aromas, g) edulcorantes, j) conservantes, m) disolventes, n) agentes de suspensión y p) tensioactivos. Las composiciones líquidas perorales comprenden preferiblemente uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en e) colorantes, f) aromas y g) edulcorantes.

La selección de los constituyentes en el portador para composiciones orales depende de consideraciones secundarias como el sabor, coste y estabilidad en almacenamiento, que no son críticas para los fines de esta invención. Un experto en la técnica sabría cómo seleccionar constituyentes apropiados sin excesiva experimentación.

5 Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos objeto incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones comprenden normalmente uno o más de sustancias de carga solubles tales como a) diluyentes incluyendo sacarosa, sorbitol y manitol; y c) aglutinantes tales como goma arábica, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Tales composiciones pueden comprender además b) lubricantes, e) colorantes, f) aromas, g) edulcorantes, h) antioxidantes y k) deslizantes.

10 En una realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran tópicamente. Las composiciones tópicas que pueden aplicarse localmente a los ojos pueden estar en cualquier forma conocida en la técnica, cuyos ejemplos no limitativos incluyen sólidos, gotas gelificables, aerosoles, pomadas o una unidad de liberación sostenida o no sostenida colocada en el fondo del saco conjuntival del ojo u otra ubicación apropiada.

15 Las composiciones tópicas que pueden aplicarse localmente a la piel pueden estar en cualquier forma incluyendo sólidos, disoluciones, aceites, cremas, pomadas, geles, lociones, champús, acondicionadores sin aclarado (*leave-on*) y con aclarado (*rinse-out*), leches, limpiadores, hidratantes, aerosoles, parches cutáneos y similares. Las composiciones tópicas comprenden: componente A, los compuestos descritos anteriormente, y componente B, un portador. El portador de la composición tópica ayuda preferiblemente en la penetración de los compuestos en el ojo y a través de la piel. El componente B puede comprender además uno o más componentes opcionales.

20 Las cantidades exactas de cada componente en la composición tópica dependen de diversos factores. La cantidad de componente A añadida a la composición tópica depende de la  $CI_{50}$  del componente A, expresada normalmente en unidades nanomolares (nM). Por ejemplo, si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 1 nM, la cantidad de componente A será de desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,3%. Si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 10 nM, la cantidad de componente A será de desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 1%. Si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 100 nM, la cantidad de componente A será de desde aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10%. Si la  $CI_{50}$  del medicamento es de 1000 nM, la cantidad de componente A será de desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 100%, preferiblemente de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50%. Si la cantidad de componente A está fuera de los intervalos especificados anteriormente (es decir, es menor), puede reducirse la eficacia del tratamiento. Un experto en la técnica entiende cómo calcular y entiende lo que es una  $CI_{50}$ . El resto de la composición, hasta el 100%, es componente B.

25 La cantidad del portador empleado junto con el componente A es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de composición para la administración por dosis unitaria del medicamento. Se describen técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación útiles en los métodos de esta invención en las siguientes referencias: Modern Pharmaceuticals, Capítulos 9 y 10, Banker & Rhodes, eds. (1979); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2ª Ed., (1976).

30 El componente B puede comprender un único constituyente o una combinación de dos o más constituyentes. En las composiciones tópicas, el componente B comprende un portador tópico. Los portadores tópicos adecuados comprenden uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales, alcoholes simétricos, gel de Aloe vera, alantoína, glicerina, aceites con vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, miristil-propionato de PPG-2, dimetil-isosorbida, aceite de ricino, combinaciones de los mismos y similares. Más particularmente, los portadores para aplicaciones cutáneas incluyen propilenglicol, dimetil-isosorbida y agua, e incluso más particularmente, solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales y alcoholes simétricos.

35 El portador de la composición tópica puede comprender además uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en q) emolientes, r) propelentes, s) disolventes, t) humectantes, u) espesantes, v) polvos, w) fragancias, x) pigmentos e y) conservantes.

40 El constituyente q) es un emoliente. La cantidad de constituyente q) en una composición tópica basada para la piel es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95%. Los emolientes adecuados incluyen alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo, miristato de miristilo y combinaciones de los mismos. Los emolientes específicos para la piel incluyen alcohol estearílico y polidimetilsiloxano.

45 El constituyente r) es un propelente. La cantidad del constituyente r) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 95%. Los propelentes adecuados incluyen propano, butano, isobutano,

dimetil éter, dióxido de carbono, óxido nitroso y combinaciones de los mismos.

El constituyente s) es un disolvente. La cantidad del constituyente s) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 95%. Los disolventes adecuados incluyen agua, alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de ricino, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos. Disolventes específicos incluyen alcohol etílico y alcoholes homotópicos.

El constituyente t) es un humectante. La cantidad del constituyente t) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 95%. Los humectantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo, gelatina y combinaciones de los mismos. Humectantes específicos incluyen glicerina.

El constituyente u) es un espesante. La cantidad del constituyente u) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 95%.

El constituyente v) es un polvo. La cantidad del constituyente v) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 95%. Los polvos adecuados incluyen beta-ciclodextrinas, hidroxipropilciclodextrinas, creta, talco, tierras de batán, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliácido de sodio, esmectitas de tetraalquilamonio, esmectitas de triaalkilamonio, silicato de aluminio y magnesio modificado químicamente, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirogénica, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica, monoestearato de etilenglicol y combinaciones de los mismos. Para aplicaciones oculares, polvos específicos incluyen beta-ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina y poliácido de sodio. Para formulaciones oculares de dosificación en gel, puede usarse poliácido de sodio.

El constituyente w) es una fragancia. La cantidad del constituyente w) en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 0,5%, particularmente, de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 0,1%. Para aplicaciones oculares, normalmente no se usa una fragancia.

El constituyente x) es un pigmento. Los pigmentos adecuados para aplicaciones cutáneas incluyen pigmentos inorgánicos, pigmentos de laca orgánicos, pigmentos nacarados y mezclas de los mismos. Los pigmentos inorgánicos útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio de tipo rutilo o anatasa, codificados en el Índice de Color con la referencia CI 77.891; óxidos de hierro negros, amarillos, rojos y marrones, codificados con las referencias CI 77.499, 77.492 y 77.491; violeta de manganeso (CI 77.742); azul ultramarino (CI 77.007); óxido de cromo (CI 177.288); hidrato de cromo (CI 77.289); y azul férrico (CI 77.510) y mezclas de los mismos.

Las lacas y los pigmentos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a rojo D&C n.º 19 (CI 45.170), rojo D&C n.º 9 (CI 15.585), rojo D&C n.º 21 (CI 45.380), naranja D&C n.º 4 (CI 15.510), naranja D&C n.º 5 (CI 45.370), rojo D&C n.º 27 (CI 45.410), rojo D&C n.º 13 (CI 15.630), rojo D&C n.º 7 (CI 15.850), rojo D&C n.º 6 (CI 15.850), amarillo D&C n.º 5 (CI 19.140), rojo D&C n.º 36 (CI 12.085), naranja D&C n.º 10 (CI 45.425), amarillo D&C n.º 6 (CI 15.985), rojo D&C n.º 30 (CI 73.360), rojo D&C n.º 3 (CI 45.430), la materia colorante o las lacas basadas en carmín de cochinilla (CI 75.570) y mezclas de los mismos.

Los pigmentos nacarados útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en los pigmentos nacarados blancos tales como mica recubierta con óxido de titanio, oxiclورو de bismuto, pigmentos nacarados coloreados tales como mica de titanio con óxidos de hierro, mica de titanio con azul férrico, óxido de cromo y similares, mica de titanio con un pigmento orgánico del tipo mencionado anteriormente así como los basados en oxiclورو de bismuto y mezclas de los mismos. La cantidad de pigmento en la composición tópica es normalmente de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 10%. Para aplicaciones oculares, generalmente no se usa un pigmento.

En una realización particularmente preferida de la invención, se preparan composiciones farmacéuticas tópicas para la administración ocular que comprenden normalmente componente A y B (un portador), tal como agua purificada, y uno o más constituyentes seleccionados del grupo que consiste en y) azúcares o alcoholes de azúcar tales como dextranos, particularmente manitol y dextrano 70, z) celulosa o un derivado de la misma, aa) una sal, bb) EDTA disódico (edetato de disodio) y cc) un aditivo de ajuste del pH.

Los ejemplos de z) derivados de celulosa adecuados para su uso en la composición farmacéutica tópica para la administración ocular incluyen carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, particularmente, hidroxipropilmetilcelulosa.

Los ejemplos de aa) sales adecuadas para su uso en la composición farmacéutica tópica para la administración ocular incluyen fosfato de mono, di y trisodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de cc) aditivos de ajuste del pH incluyen HCl o NaOH en cantidades suficientes para ajustar el pH de la composición farmacéutica tópica para la administración ocular hasta 5,0-7,5.

5 El intervalo de dosificación del compuesto para la administración sistémica es de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1000 µg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 100 µg/kg por peso corporal, lo más preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 50 µg/kg de peso corporal al día. Las dosificaciones transdérmicas se diseñarán para lograr niveles en suero o plasma similares, basándose en técnicas conocidas por los expertos en la técnica de la farmacocinética y las formulaciones transdérmicas. Se espera que los niveles en plasma para la administración sistémica estén en el intervalo de 0,01 a 100 nanogramos/ml, (ng/ml) más preferiblemente desde 0,05 hasta 50 ng/ml y lo más preferiblemente desde 0,1 hasta 10 ng/ml. Aunque estas dosificaciones se basan en una tasa de administración diaria, también pueden usarse dosificaciones acumuladas semanales o mensuales para calcular los requisitos clínicos.

10 Pueden variarse las dosificaciones basándose en el paciente que esté tratándose, el estado que esté tratándose, la gravedad del estado que esté tratándose, la vía de administración, etc. para lograr el efecto deseado.

15 Los compuestos de la presente invención son útiles en la disminución de la presión intraocular. Por tanto, estos compuestos son útiles en el tratamiento de glaucoma. La vía de administración preferida para tratar el glaucoma es tópicamente.

20 El componente A puede incluirse en kits que comprenden componente A, una composición sistémica o tópica descrita anteriormente, o ambos; e información, instrucciones, o ambos, proporcionando el uso del kit tratamiento para estados médicos y cosméticos en mamíferos (particularmente, seres humanos). La información y las instrucciones pueden estar en forma de palabras, dibujos o ambos, y similares. Además, o alternativamente, el kit puede comprender el medicamento, una composición, o ambos; e información, instrucciones, o ambos, referentes a los métodos de aplicación del medicamento, o de la composición, preferiblemente con el beneficio de tratar o prevenir estados médicos y cosméticos en mamíferos (por ejemplo, seres humanos).

### Ejemplos

25 Se describen procedimientos para la preparación de las 6-aminoisoquinolinas en los siguientes ejemplos. Todas las temperaturas son en grados centígrados. Se adquirieron los reactivos y materiales de partida de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos de la bibliografía publicados.

30 A menos que se indique de otro modo, se realizó purificación mediante HPLC, cuando era apropiado, redisolviendo el compuesto en un pequeño volumen de DMSO y filtrando a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (disco de nailon). Entonces se purificó la disolución usando, por ejemplo, una columna Microsorb Guard-8 C<sub>8</sub> de 50 mm Varian Dynamax para HPLC de 21,4 mm (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Mo.). Se seleccionó una mezcla de elución inicial típica de MeOH al 40-80%:H<sub>2</sub>O según fue apropiado para el compuesto diana. Se mantuvo este gradiente inicial durante 0,5 minutos, luego se aumentó a MeOH al 100%:H<sub>2</sub>O al 0% a lo largo de 5 minutos. Se mantuvo MeOH al 100% durante 2 minutos más antes de la reequilibración de vuelta al gradiente de partida inicial. Un tiempo de ejecución total típico era de 8 minutos. Se analizaron las fracciones resultantes, se combinaron según fuese apropiado y luego se evaporaron para proporcionar material purificado.

35 Se registraron espectros de resonancia magnética de protón (<sup>1</sup>H-RMN) o bien en un espectrómetro de RMN Varian INOVA 600 MHz (<sup>1</sup>H), un espectrómetro de RMN Varian INOVA 500 MHz (<sup>1</sup>H), un espectrómetro de RMN Varian Mercurio 300 MHz (<sup>1</sup>H) o bien un espectrómetro de RMN Varian Mercurio 200 MHz (<sup>1</sup>H). Se determinaron todos los espectros en los disolventes indicados. Aunque se notifican los desplazamientos químicos en ppm a campo más bajo de tetrametilsilano, hacen referencia al pico del protón residual del pico de disolvente respectivo para <sup>1</sup>H-RMN. Las constantes de acoplamiento interprotónicas se notifican en hercios (Hz).

40 Se obtuvieron espectros de CL-EM analíticos usando un instrumento Waters ZQ MS ESI con un detector de UV de doble longitud de onda 2487 y uno 2695 HPLC de Alliance. Se analizaron los espectros a 254 y 230 nm. Se hicieron pasar muestras a través de una columna Waters Symmetry C18 4,6\*75 mm, 3,5µ (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, Mo.) con o sin una precolumna (3,9\*20 mm, 5µ). Se ejecutaron gradientes con fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O y fase móvil B: ACN (acetonitrilo) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se ilustrarán dos gradientes:

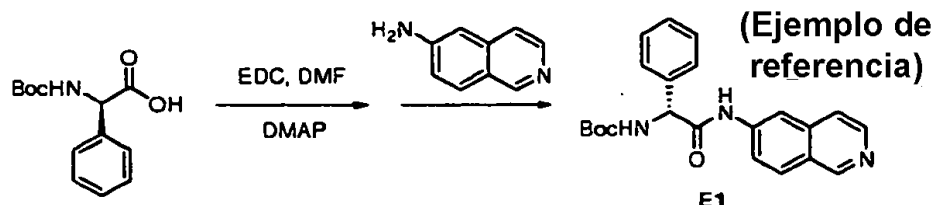
Tiempo	Gradiente A		Tiempo	Gradiente B	
	% de A	% de B		% de A	% de B
0,00	80,0	20,0	0,00	80,0	20,0
1,00	80,0	20,0	1,00	80,0	20,0
6,00	25,0	75,0	6,00	25,0	75,0
7,00	5,0	95,0	7,00	5,0	95,0
8,00	5,0	95,0	8,00	5,0	95,0
9,00	80,0	20,0	9,00	80,0	20,0
12,00	80,0	20,0	12,00	80,0	20,0

Los ajustes para la sonda de EM fueron un voltaje de cono a 38 mV y una temperatura de desolvatación a 250°C.

Cualquier variación en estos métodos se indica a continuación.

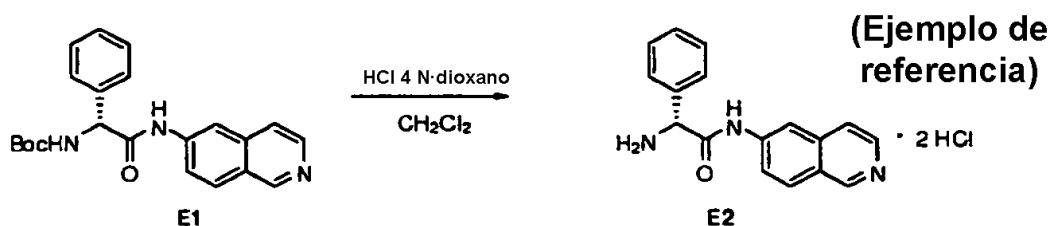
Las siguientes preparaciones ilustran procedimientos para la preparación de productos intermedios y métodos para la preparación de 6- y 7-aminoisoquinolinas.

Ejemplo 1. Preparación de (R)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-fenil-etilcarbamato de terc-butilo (E1)



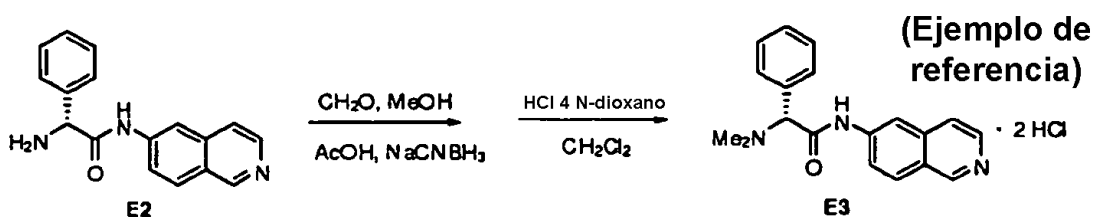
5 A ácido (R)-2-Boc-2-fenilacético en DMF se le añadió EDC, dimetilaminopiridina ("DMAP") y 6-aminoisoquinolina. Se agitó esta mezcla durante 4 horas y se lavó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/EtOAc) dio (R)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-fenil-etilcarbamato de terc-butilo (E1) puro.

10 Ejemplo 2. Preparación de diclorhidrato de (R)-2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida (E2)



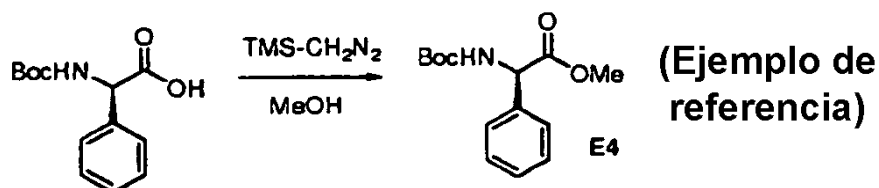
A (R)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-fenil-etilcarbamato de terc-butilo (E1) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió HCl (4 M en dioxano) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la reacción para dar diclorhidrato de (R)-2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida (E2).

15 Ejemplo 3. Preparación de diclorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida (E3)



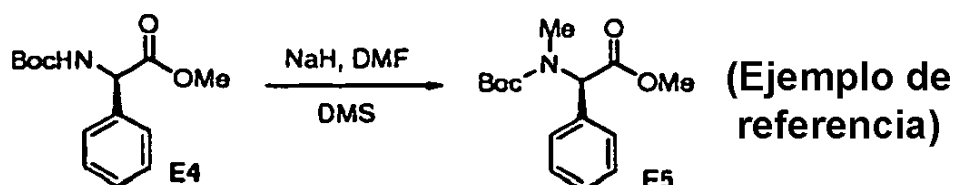
20 A diclorhidrato de (R)-2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida (E2) en MeOH se le añadió  $\text{CH}_2\text{O}$  (al 37%), AcOH y  $\text{NaCNBH}_3$ . Tras agitar durante 1,5 horas, se vertió la disolución en  $\text{NaHCO}_3$  (sat.) y se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna con hexanos/EtOAc dio (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida pura. A (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida se le añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y HCl (4 N en dioxano) y se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida puro (E3).

Ejemplo 4. Preparación de (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de metilo (E4)



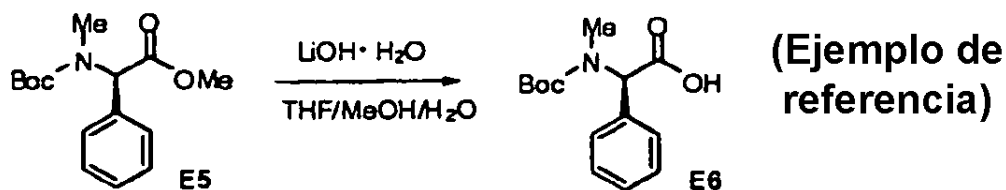
5 A ácido (R)-2-Boc-2-fenilacético en MeOH se le añadió TMS-CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> hasta que la disolución mantuvo un color amarillo persistente. Entonces, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se extinguió TMS-CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en exceso con AcOH. Se evaporaron los disolventes y la cromatografía en columna con hexanos/EtOAc dio (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de metilo puro (E4).

Ejemplo 5. Preparación de (R)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-fenilacetato de metilo (E5)



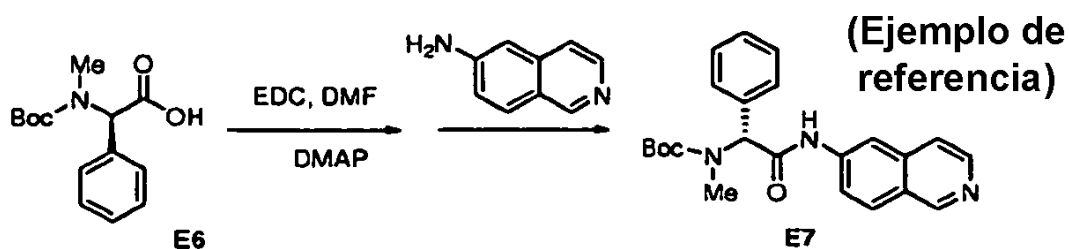
10 A ((R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fenilacetato de metilo (E4) en DMF a -40°C se le añadió NaH y se calentó la disolución hasta 0°C durante 20 minutos. Se le añadió DMS y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla en NH<sub>4</sub>Cl(sat.)/HCl (1 N) 3:1 y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron para dar E5 en bruto. La cromatografía en columna con hexanos/EtOAc dio (R)-2-(terc-butoxicarbonilo (metil)amino)-2-fenilacetato de metilo puro (E5).

Ejemplo 6. Preparación de (R)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-fenilacetato (E6)



15 A (R)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-fenilacetato de metilo (E5) en THF/H<sub>2</sub>O/MeOH a 0°C se le añadió LiOH·H<sub>2</sub>O y se permitió que se calentase la disolución y se agitase a temperatura ambiente durante 4 horas. Se acidificó la mezcla con HCl hasta pH 3-4 y se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar (R)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-fenilacetato (E6).

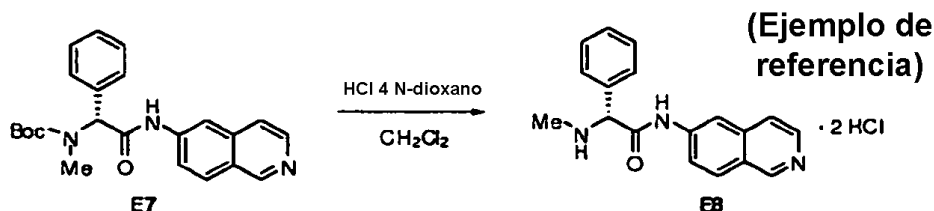
Ejemplo 7. Preparación de (R)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-feniletil(metil)carbamato de terc-butilo (E7)



20

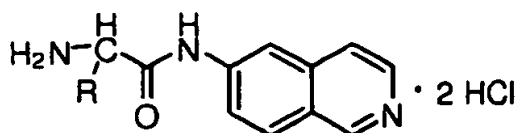
A (R)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-2-fenilacetato (E6) en DMF se le añadió EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina. Se agitó esta mezcla durante 4 horas y se lavó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexanos/EtOAc) dio (R)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-feniletíl(metil)carbamato de terc-butilo puro (E7).

5 Ejemplo 8. Preparación de diclorhidrato de (R)-N-(isoquinolin-6-ilamino)-2-(metilamino)-2-fenilacetamida (E8)

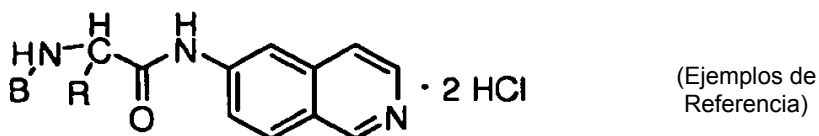


A (R)-2-(isoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-feniletíl(metil) carbamato de terc-butilo (E7) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadió HCl (4 M en dioxano) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la reacción para dar diclorhidrato de (R)-N-(isoquinolin-6-ilamino)-2-(metilamino)-2-fenilacetamida (E8).

10 De manera similar, usando en gran medida los procedimientos expuestos en los ejemplos 1-8 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos enumerados a continuación.



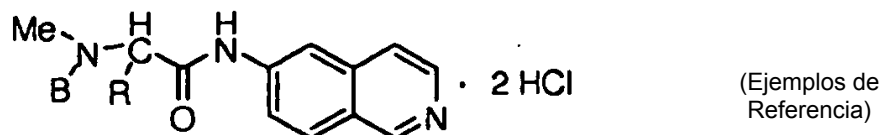
N.º de ejemplo	R (ejemplos de referencia, excepto cuando R es tiofenilo)
9, 10, 11, 12	
13,	
14, 15, 16	



N.º de ejemplo	B	R
17	CH <sub>3</sub>	o-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
18	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
19	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	m-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
21	CH(Me)-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	o-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
22	CH(Et)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
24	CH <sub>3</sub>	o-iPr-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -

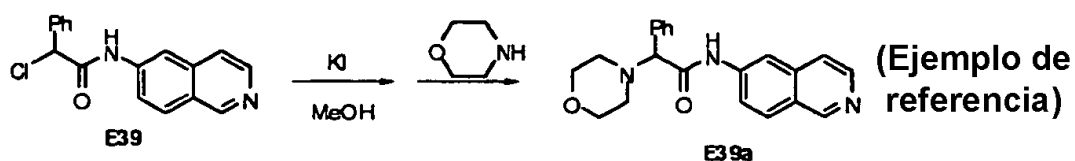


25	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclohexilo
26	CH <sub>3</sub>	ciclopentilo
27	-CH <sub>2</sub> -Ph	ciclopropilo





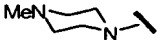
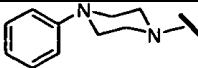
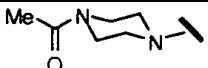
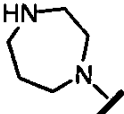
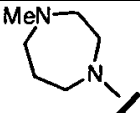
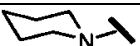
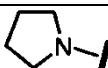
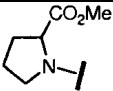
N.º de ejemplo	B	R
28	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
29	CH <sub>3</sub>	p-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
30	CH <sub>3</sub>	m-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
31	CH <sub>3</sub>	p-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
32	CH <sub>3</sub>	o-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
33	CH <sub>3</sub>	p-Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
34	CH <sub>3</sub>	p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
35	CH <sub>3</sub>	o-iPr-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -
36	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ciclohexilo
37	CH <sub>3</sub>	ciclopentilo
38	-CH <sub>2</sub> -Ph	ciclopropilo

Ejemplo 39. Preparación de N-(isoquinolin-6-il)-2-morfolino-2-fenil-acetamida



- 5 A 2-cloro-2-fenil-N-(isoquinolin-6-il)acetamida (E39) en MeOH se le añade KI y se calienta la disolución hasta 60°C durante 40 minutos. Se enfría la mezcla hasta 45°C y se le añade morfolina y se agita a 45°C. Después de 2-4 horas, se evaporan los disolventes y se lleva el residuo a EtOAc y se extrae con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). Se secan las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan. La cromatografía ultrarrápida (NH<sub>3</sub> al 2% (2 M/MeOH/MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da N-(isoquinolin-6-il)-2-morfolino-2-fenil-acetamida (E39a).
- 10 Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 39 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 40-49.

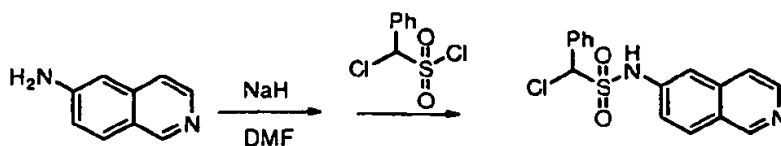


N.º de ejemplo	X
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

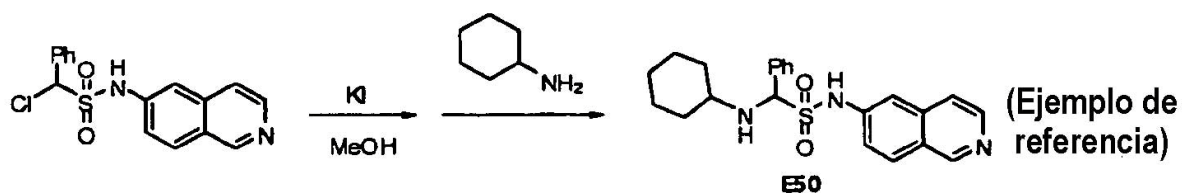
#### Ejemplo de referencia 1

Ensayo de malla trabecular porcina (MTP) basado en células.

- 5 Se recogió la sección anterior de ojos porcinos en un plazo de 4 horas tras la muerte. Se extrajeron el iris y el cuerpo ciliar y se recogieron células de la malla trabecular mediante disección roma. Se sembró tejido de la malla trabecular finamente triturado en placas de 6 pocillos recubiertas con colágeno en medio-199 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 20%. Después de dos pases a confluencias, se transfirieron las células a DMEM con bajo contenido en glucosa que contenía FBS al 10%. Se usaron las células entre el pase 3 y el pase 8.
- 10 Se sembraron las células en placas de múltiples pocillos de vidrio, recubiertas con fibronectina, el día antes de las pruebas con compuestos en condiciones de cultivos convencionales. Se añadieron los compuestos a las células en presencia de DMEM que contenía FBS al 1% y DMSO al 1%. Cuando se incubaron los compuestos con las células en la duración determinada que era óptima, se eliminaron los medios y compuestos y se fijaron las células durante 20 minutos en paraformaldehído libre de metanol al 3%. Se enjuagaron las células dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se permeabilizaron las células con Triton X-100 al 0,5% durante dos minutos. Tras dos lavados adicionales con PBS, se tiñó F-actina con faloidina marcada con Alexa-fluor 488 y se tiñeron los núcleos con DAPI.
- 15 Se redujeron los datos a la longitud de fibra de actina rectilínea media y se normalizaron con respecto a células control tratadas con DMSO (100%) e Y-27632 50  $\mu$ M (0%). Y-27632 es un inhibidor de rho-cinasa que se sabe que da como resultado la despolimerización de F-actina en estas células.
- 20 Ejemplo 50. Preparación de N-(isoquinolin-6-il)ciclohexilamino-fenilmetanosulfonamida. (E50)

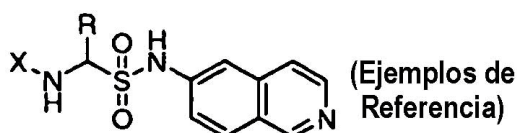


5 A 6-aminoisoquinolina en DMF a 0°C se le añade NaH. Después de 30 min, se le añade cloruro de cloro(fenil)metilsulfonilo a la reacción. Después de 2-4 horas a t.a. o cuando la CCF indica que se ha completado, se extingue la reacción mediante la adición de agua y se extrae con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da 1-cloro-N-(isoquinolin-6-il)fenilmetanosulfonamida.



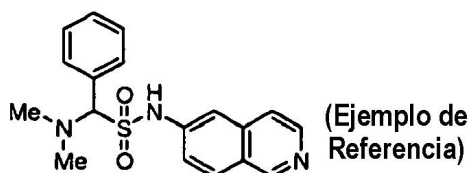
10 A 1-cloro-N-(isoquinolin-6-il)fenilmetanosulfonamida en MeOH se le añade KI y se calienta la disolución hasta 60°C durante 40 minutos. Se enfría la mezcla hasta 45°C y se le añade ciclohexilamina y se agita a 45°C. Después de 2-4 horas o cuando la CCF indicó que se completó la reacción, se evaporan los disolventes y se lleva el residuo a EtOAc y se extrajo con NaHCO<sub>3</sub> (sat.). Se secan las fases orgánicas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan. La cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> al 2% (2 M) en MeOH/MeOH al 3%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) da N-(isoquinolin-6-il)ciclohexilaminofenilmetanosulfonamida (E50).

15 Ejemplos 51-55. Usando el procedimiento general mostrado para el ejemplo 50, pueden sintetizarse los siguientes compuestos a partir de la 6-aminoisoquinolina correspondiente.



Ejemplo	R	X
51	fenilo	Me
52	3-F-fenilo	Et
53	4-Me-fenilo	iPr
54	tienilo	Bencilo
55	fenilo	Et

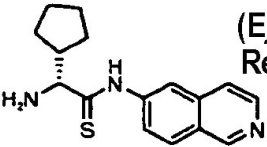
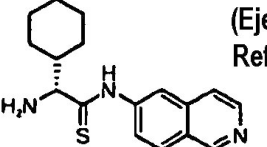
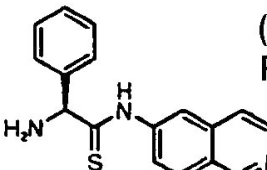
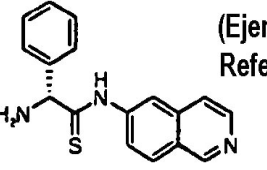
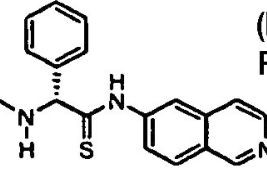
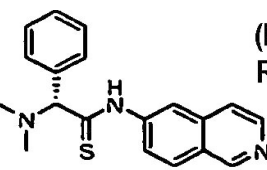
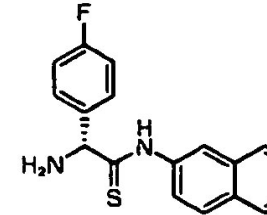
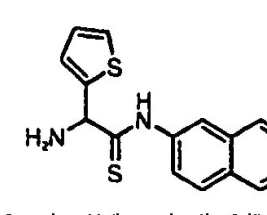
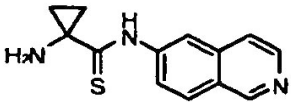
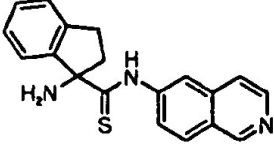
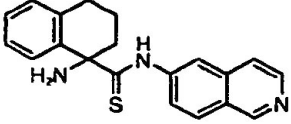
Ejemplo 56. Usando el procedimiento general mostrado para el ejemplo 50, puede sintetizarse el siguiente compuesto a partir de la cicloalquilamina correspondiente.



20

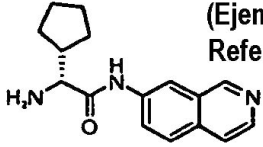
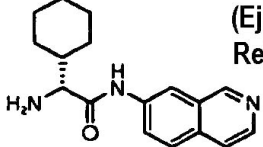
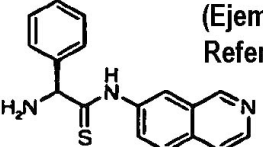
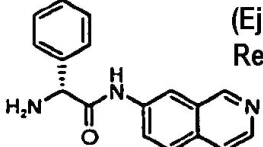
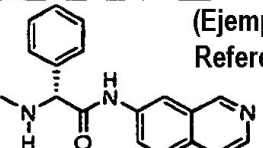
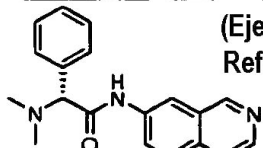
Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 50 y sustituyendo los materiales de partida

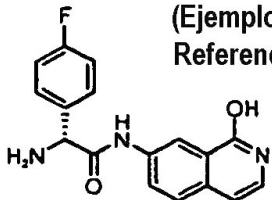
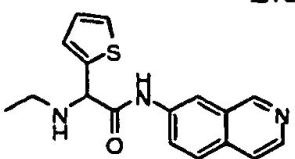
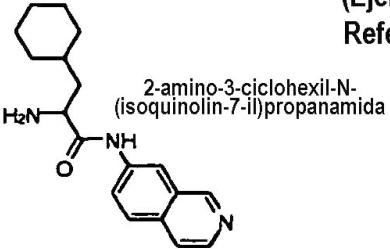
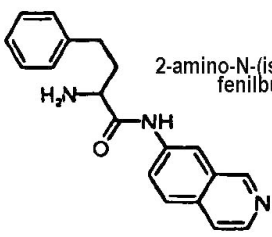
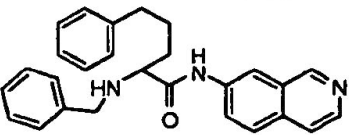
apropiados, pueden prepararse los compuestos E57-E67.

 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-2-ciclopentil-N-(isoquinolin-6-il)etanoioamida</p> <p><b>E57</b></p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-2-ciclohexil-N-(isoquinolin-6-il)etanoioamida</p> <p><b>E58</b></p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(S)-2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-feniletanoioamida</p> <p><b>E59</b></p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-feniletanoioamida</p> <p><b>E60</b></p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(metilamino)-2-feniletanoioamida</p> <p><b>E61</b></p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-feniletanoioamida</p> <p><b>E62</b></p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)etanoioamida</p> <p><b>E63</b></p>	 <p><b>E64</b></p> <p>2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-2-il)etanoioamida</p>
<p>(Ejemplo de Referencia)</p>  <p>1-amino-N-(isoquinolin-6-il)ciclopropanocarbotoioamida</p> <p><b>E65</b></p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p>  <p>1-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbotoioamida</p> <p><b>E66</b></p>
<p>(Ejemplo de Referencia)</p>  <p>1-amino-N-(isoquinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-carbotoioamida</p> <p><b>E67</b></p>	

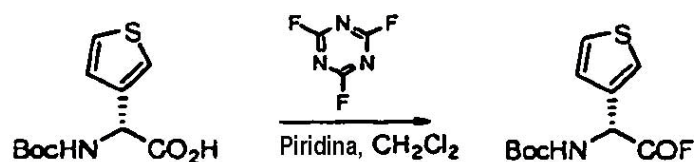
Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 39 y sustituyendo los materiales de partida

apropiados, se han preparado los compuestos E68-E78.

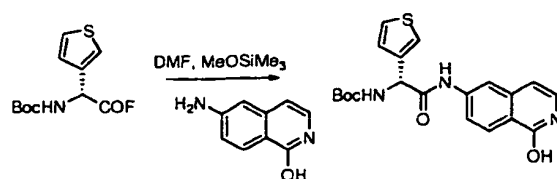
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-2-ciclo-pentil-N-(isoquinolin-7-il)acetamida</p> <p><b>E68</b></p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-2-ciclohexil-N-(isoquinolin-7-il)acetamida</p> <p><b>E69</b></p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(S)-2-amino-N-(isoquinolin-7-il)-feniletanotioamida</p> <p><b>E70</b></p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-N-(isoquinolin-7-il)-2-fenilacetamida</p> <p><b>E71</b></p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-N-(isoquinolin-7-il)-2-(metilamino)-2-fenilacetamida</p> <p><b>E72</b></p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-7-il)-2-fenilacetamida</p> <p><b>E73</b></p>

 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)-N-(1-hidroxiisoquinolin-7-il)acetamida</p> <p><b>E74</b></p>	<p><b>E75</b> (Ejemplo de Referencia)</p>  <p>2-(etilamino)-N-(isoquinolin-7-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida</p>
<p><b>E76</b> (Ejemplo de Referencia)</p>  <p>2-amino-3-ciclohexil-N-(isoquinolin-7-il)propanamida</p>	<p><b>E77</b> (Ejemplo de Referencia)</p>  <p>2-amino-N-(isoquinolin-7-il)-4-fenilbutanamida</p>
<p><b>E78</b> (Ejemplo de Referencia)</p>  <p>2-(bencilamino)-N-(isoquinolin-7-il)-5-fenilpentanamida</p>	

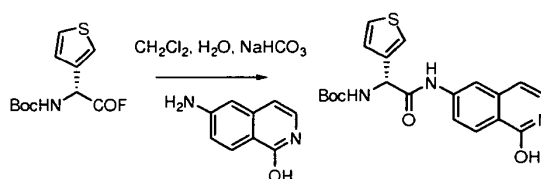
Ejemplo 79. Preparación de clorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida. (E79)



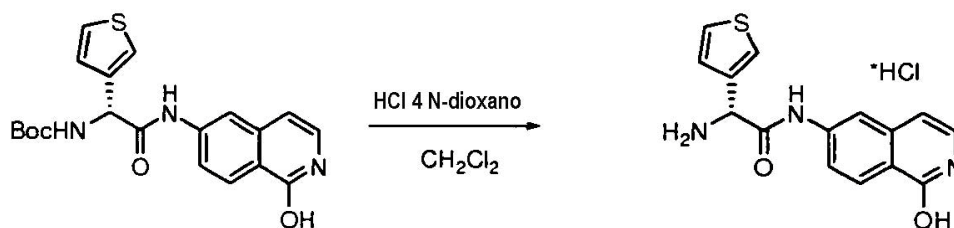
- 5 A ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)acético en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  enfriado hasta  $-10^\circ\text{C}$  se le añadió piridina y fluoruro cianúrico. Se agitó la disolución durante 1 hora a  $-10^\circ\text{C}$ , se enfrió bruscamente con hielo y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua helada, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó para dar (R)-2-fluoro-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo.



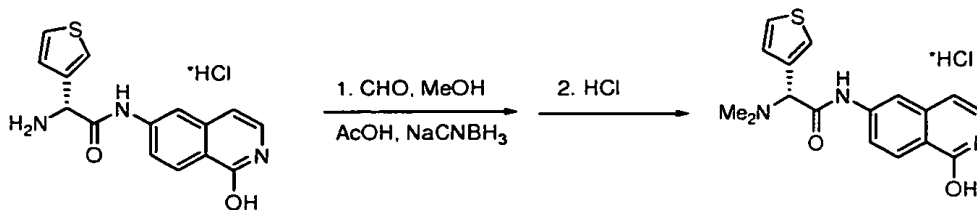
- 10 A 6-aminoisoquinolin-1-ol en DMF se le añadió metoxitrimetilsilano y (R)-2-fluoro-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 6 h. Se vertió la mezcla en EtOAc, se lavó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.)/HCl (1 N) seguido por  $\text{NaHCO}_3$  (al 0,05%), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , MeOH al 5%,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio (R)-2-(1-hidroxiisoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo puro (e.e.del 91,8% mediante Chiracel OD-RH).



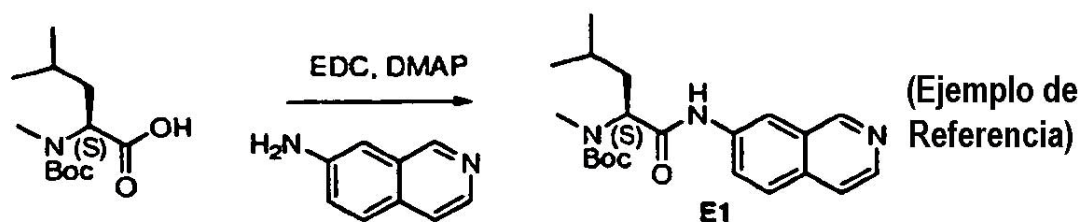
- 15 A 6-aminoisoquinolin-1-ol en  $\text{H}_2\text{O}$  se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  seguido por una disolución de (R)-2-fluoro-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se agitó la disolución durante 4 horas, se extrajo con EtOAc y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.)/HCl (1 N) y luego con  $\text{NaHCO}_3$  (al 0,05%), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , MeOH al 5%,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio (R)-2-(1-hidroxiisoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo puro (e.e.del 95% mediante Chiracel OD-RH)



- 20 A (R)-2-(1-hidroxiisoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió HCl 4 N-dioxano y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminaron los disolventes por evaporación para dar clorhidrato de (R)-2-amino-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-tiofen-3-il)acetamida puro.

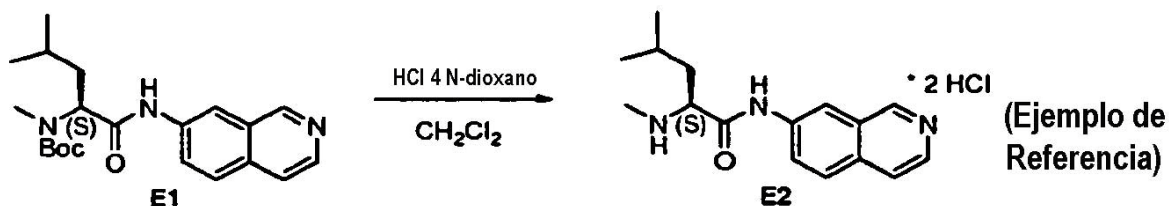


- 5 A clorhidrato de (R)-2-amino-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-tiofen-3-il)acetamida en MeOH se le añadió AcOH, CHO (al 37%) y NaCNBH<sub>3</sub> y se agitó la disolución durante 30 minutos. Se vertió la mezcla en NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, MeOH al 5%, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio (R)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida pura. Se llevó el producto a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le añadió HCl 4 N y se evaporaron los disolventes para dar clorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida (E79).
- Ejemplo 80. Preparación de clorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida. (E80)
- 10 Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó clorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida.
- Ejemplo 81. Preparación de clorhidrato de (R)-2-(metilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida. (E81)
- Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó clorhidrato de (R)-2-(metilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida.
- 15 Ejemplo 82. Preparación de clorhidrato de (R)-2-(amino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida. (E82)
- Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó clorhidrato de (R)-2-(amino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida.
- Ejemplo 83. Preparación de clorhidrato de (R)-2-(metilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida. (E83)
- 20 Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó clorhidrato de (R)-2-(metilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida.
- Ejemplo 84. Preparación de clorhidrato de (R)-2-(amino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida. (E84)
- Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se preparó clorhidrato de (R)-2-(amino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida.
- Ejemplo 85. Preparación de clorhidrato de (R)-2-(amino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida. (E85)
- 25 Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse variaciones de los compuestos expuestos en los ejemplos 79-84 en las que el tiofeno se sustituye por un grupo fenilo.
- Ejemplo 86.
- 30 Usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse derivados sustituidos de los compuestos en los ejemplos 79-85. Por ejemplo, puede sustituirse el tiofeno o grupo fenilo por un halógeno (tal como flúor o cloro) o grupos metilo.
- Adicionalmente, usando en gran medida el procedimiento expuesto en el ejemplo 79 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse derivados de 3-tiofeno de los derivados de 2-tiofeno de los compuestos expuestos en los ejemplos 79-86.
- 35 Ejemplo 87. Preparación de (S)-1-(isoquinolin-7-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (E86)



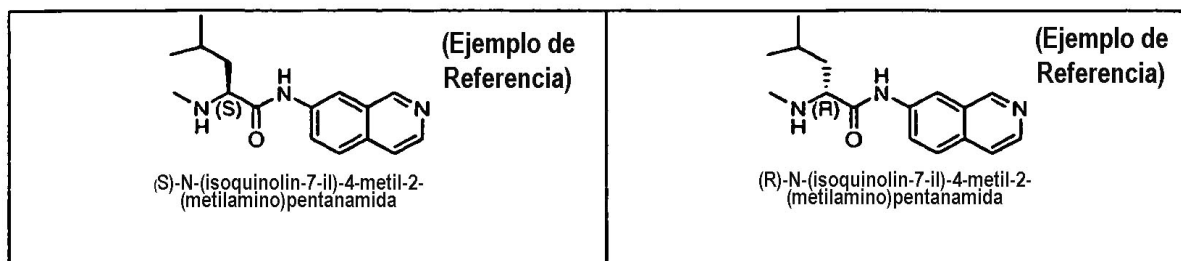
5 A ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)-4-metilpentanoico en DMF se le añadió EDC, DMAP e isoquinolin-7-amina. Se agitó esta mezcla durante 4 horas y se lavó la reacción con  $\text{NaHCO}_3$  (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexanos/EtOAc) dio (S)-1-(isoquinolin-7-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il(metil)carbamato de terc-butilo puro (E87).

Ejemplo 88. Preparación de (S)-N-(isoquinolin-7-il)-4-metil-2-(metilamino)pentanamida (E88)

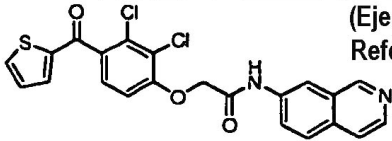
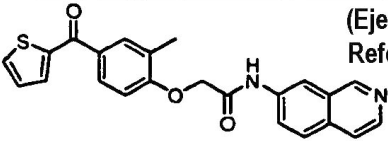
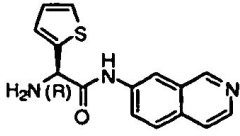
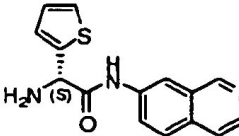
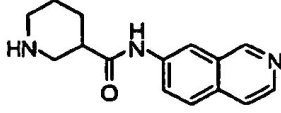
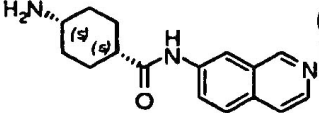
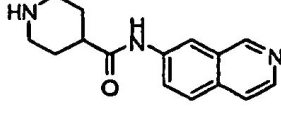
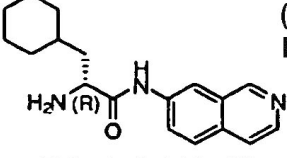
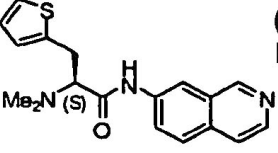
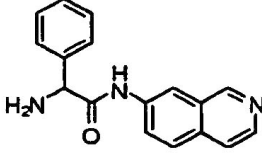


10 A (R)-2-(1-hidroxiisoquinolin-6-ilamino)-2-oxo-1-fenil-etilcarbamato de terc-butilo (E1) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se le añadió HCl (4 M en dioxano) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la reacción para dar diclorhidrato de (S)-N-(isoquinolin-7-il)-4-metil-2-(metilamino)pentanamida (E88).

Ejemplo 89. Usando en gran medida los procedimientos expuestos en el ejemplo 87 y 88 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos a continuación.





 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>2-(2,3-dicloro-4-(tiofeno-2-carbonil)fenoxi)-N-(isoquinolin-7-il)acetamida</p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>N-(isoquinolin-7-il)-2-(2-metil-4-(tiofeno-2-carbonil)fenoxi)acetamida</p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-N-(isoquinolin-7-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida</p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(S)-2-amino-N-(isoquinolin-7-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida</p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>N-(isoquinolin-7-il)piperidina-3-carboxamida</p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(1s, 4s)-4-amino-N-(isoquinolin-7-il)ciclohexanocarboxamida</p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>N-(isoquinolin-7-il)piperidina-4-carboxamida</p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(R)-2-amino-3-ciclohexil-N-(isoquinolin-7-il)propanamida</p>
 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>(S)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-7-il)-3-(tiofen-2-il)propanamida</p>	 <p>(Ejemplo de Referencia)</p> <p>2-amino-N-(isoquinolin-7-il)-2-fenilacetamida</p>

Ejemplo de referencia 2: Actividad farmacológica para el ensayo de glaucoma.

5 Puede demostrarse la actividad farmacológica para el ensayo de glaucoma usando ensayos diseñados para someter a prueba la capacidad de los compuestos objeto para disminuir la presión intraocular. Se describen ejemplos de tales ensayos en la siguiente referencia, incorporada al presente documento como referencia: C. Liljebri, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz y U. Hacksell, "Derivatives of 17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin F<sub>2α</sub> Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents", Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 (2) 1995, págs 289-304.

Ejemplo 90. Se preparan composiciones farmacéuticas tópicas para reducir la presión intraocular mediante métodos convencionales y formularse tal como sigue:

<u>Constituyente</u>	<u>Cantidad (% en peso)</u>
Derivado de 6-aminoisoquinolina	0,50
Dextrano 70	0,1
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,3
Cloruro de sodio	0,77
Cloruro de potasio	0,12
EDTA disódico	0,05
Cloruro de benzalconio	0,01
HCl y/o NaOH	pH 7,0-7,2
Agua purificada	c.s. hasta el 100%

- 5 Se usa un compuesto según esta invención como el derivado de 6-aminoisoquinolina. Cuando se administra tópicamente la composición a los ojos una o más veces al día como gotas de 40 microlitros, la composición anterior disminuye la presión intraocular en un paciente que presenta glaucoma.
- Ejemplo 91 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es diclorhidrato de (R)-2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida (E2). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota 4 veces al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.
- 10 Ejemplo 92 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es diclorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida (E3). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota dos veces al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.
- 15 Ejemplo 93 (referencia). Cuando se administra tópicamente la composición farmacéutica del ejemplo 91 a los ojos como una gota dos veces al día, la composición disminuye sustancialmente los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de sequedad de ojos.
- Ejemplo 94 (referencia). Se repite el ejemplo 90 usando diclorhidrato de (S)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilacetamida (E3) según esta invención. Cuando se administra como una gota según sea necesario, la composición anterior disminuye sustancialmente la hiperemia, el enrojecimiento y la irritación ocular.
- 20 Ejemplo 95 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es diclorhidrato de (R)-N-(isoquinolin-6-ilamino)-2-(metilamino)-2-o-fluorofenilacetamida (E17). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota 4 veces al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.
- 25 Ejemplo 96 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es diclorhidrato de (R)-N-(isoquinolin-6-il-amino)-2-(etilamino)-2-p-metilfenilacetamida (E18). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota dos veces al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.
- 30 Ejemplo 97 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es N-(isoquinolin-6-il)ciclohexilaminofenilmetanosulfonamida (E50). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota dos veces al día, la composición disminuye sustancialmente los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de sequedad de ojos.
- 35 Ejemplo 98 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es diclorhidrato de (R)-N-(isoquinolin-6-ilamino)-2-amino-2-ciclohexilacetamida (E9). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota según sea necesario, la composición disminuye sustancialmente los síntomas alérgicos
- Ejemplo 99 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es (R)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenil-2-(piperazin-1-il)acetamida (E40). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota según sea necesario, la composición disminuye sustancialmente la hiperemia, el enrojecimiento y la irritación ocular.

Ejemplo 100 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es (R)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenil-2-(tetrahidropirimidin-1(2H)-il)acetamida (E41). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota dos veces al día o según sea necesario, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.

5 Ejemplo 101 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina es (S)-2-ciclohexil-N-(isoquinolin-6-il)-2-(propilamino)acetamida (E25). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota dos veces al día o según sea necesario, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.

10 Ejemplo 102 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 7-aminoisoquinolina es (S)-1-(isoquinolin-7-ilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-il(metil)carbamato de terc-butilo (E87). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota 4 veces al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.

15 Ejemplo 103 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 90, cuando el derivado de 7-aminoisoquinolina es diclorhidrato de (S)-N-(isoquinolin-7-il)-4-metil-2-(metilamino)pentanamida (E88). Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota 4 veces al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.

Ejemplo 104 (referencia). Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 79, cuando el derivado de 7-aminoisoquinolina es uno seleccionado del ejemplo 89. Cuando se administra tópicamente a los ojos como una gota 4 veces al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.

20 Ejemplo 105 (referencia). Se preparan composiciones farmacéuticas tópicas para reducir la presión intraocular mediante métodos convencionales y se formulan tal como sigue:

<u>Constituyente</u>	<u>Cantidad (% en peso)</u>
Derivado de 6-aminoisoquinolina o derivado de 7-aminoisoquinolina	0,30
Metilcelulosa	2,0
Cloruro de benzalconio	0,01
Solución salina tamponada con fosfato	c.s. hasta el 100%

25 Se usa un compuesto según esta invención como el derivado de 6-aminoisoquinolina. Cuando se administra tópicamente la composición a los ojos una o más veces al día como gotas de 40 microlitros, la composición anterior disminuye la presión intraocular en un paciente que presenta glaucoma.

30 Ejemplo 106. Se preparó una composición farmacéutica según el ejemplo 105, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina era clorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida (E79). Cuando se administró tópicamente una gota de 40 microlitros a los ojos de un conejo Dutch-belted una vez al día, la composición disminuyó sustancialmente la presión intraocular. En algunas pruebas, se disminuyó la presión intraocular en más de 5 mm de mercurio.

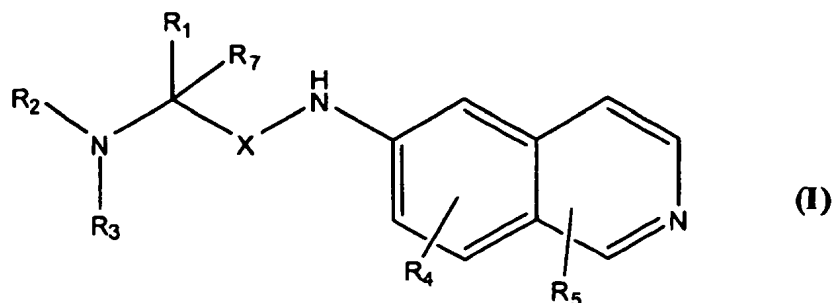
35 Ejemplo 107. Se preparó una composición farmacéutica según el ejemplo 105, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina era clorhidrato de (R)-2-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida (E80). Cuando se administró tópicamente una gota de 40 microlitros a los ojos de un conejo Dutch-belted una vez al día, la composición disminuyó sustancialmente la presión intraocular. En algunas pruebas, se disminuyó la presión intraocular en más de 5 mm de mercurio.

Ejemplo 108. Se prepararon composiciones farmacéuticas según el ejemplo 105, cuando el derivado de 6-aminoisoquinolina era cada uno de los ejemplos 81-84. Cuando se administró tópicamente una gota de 40 microlitros a los ojos de un conejo Dutch-belted una vez al día, la composición disminuyó sustancialmente la presión intraocular. En algunas pruebas, se disminuyó la presión intraocular en más de 5 mm de mercurio.

40 Ejemplo 109. Se prepara una composición farmacéutica según el ejemplo 105, cuando los derivados de 6-aminoisoquinolina son los expuestos en los ejemplos 85 y 86. Cuando se administra tópicamente una gota de 40 microlitros a los ojos de un conejo Dutch-belted una vez al día, la composición disminuye sustancialmente la presión intraocular.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I):



- 5 cualquier isómero óptico, diastereómero o enantiómero de fórmula I o un solvato o sal fisiológicamente aceptable del mismo,

en el que R<sub>1</sub> es un tiofenilo sustituido o no sustituido,

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ciano,

- 10 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, nitro, ciano, carbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, heteroarilo o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo; o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se combinan para formar un anillo de al menos cinco y como máximo ocho átomos miembros,

X es un grupo carbonilo, un grupo sulfona, tiocarbonilo o metileno, y

- 15 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son independientemente, halógeno, hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxilo, amino, carbonilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, heteroarilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heteroarilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, sulfonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o carboxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

en los que

- 20 arilo es un grupo carbocíclico aromático que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo, alcoxilo, heteroarilo, acilo, carbonilamino, nitro, amino, ciano, halógeno e hidroxilo;

heteroarilo es un radical carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo carbocíclico que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de arilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, carbonilamino y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

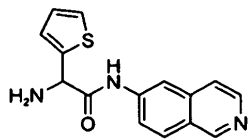
- 25 cicloalquilo es un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente que es monocíclico o sistemas de anillos bicíclicos condensados, espiro o con puentes y que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, nitrilo, halógeno y amino;

- 30 heterocicloalquilo es un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente que contiene al menos un heteroátomo que es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico condensado, espiro o con puente y que no está sustituido o está sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxilo, nitrilo, halógeno y amino.

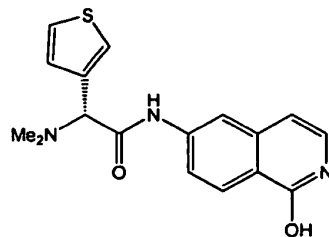
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es un tiofenilo no sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un grupo carbonilo, R<sub>7</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-arilo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se combinan para formar un anillo de al menos cinco y como máximo ocho átomos miembros, y R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno hidrógeno.

- 35 4. Compuesto según la reivindicación 1, siendo el compuesto



2-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-2-il)acetamida



, o

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un grupo carbonilo y R<sub>7</sub> es hidrógeno.
6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R<sub>1</sub> es un tiofenilo sustituido.
7. Compuesto según la reivindicación 1, siendo el compuesto (R)-2-(dimetilamino)-N-(1-hidroxiisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida o (R)-2-(dimetilamino)-N-(1-isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)acetamida.
- 5 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un grupo carbonilo, R<sub>7</sub> es hidrógeno y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son, independientemente, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidroxilo.
10. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno hidrógeno.
- 10 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un grupo carbonilo, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son cada uno metilo y R<sub>5</sub> es hidroxilo.
12. Composición farmacéutica que comprende:
  - a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11; y
  - b) un portador.
- 15 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, en el que la enfermedad comprende al menos una de enfermedad ocular, trastorno óseo, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, pancreatitis, cáncer, infarto de miocardio, alteración gástrica, hipertensión, control de la fecundidad, congestión nasal, trastorno de la vejiga neurógena, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico.
- 20 14. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que el estado que va a tratarse comprende enfermedad ocular, preferiblemente, glaucoma o una enfermedad ocular neurodegenerativa.