

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 150**

51 Int. Cl.:

C07D 217/02 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 333/24 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2009 E 09790775 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2326623**

54 Título: **Compuestos de beta- y gamma-aminoisoquinolinamida y compuestos de benzamida sustituida**

30 Prioridad:

25.07.2008 US 180259

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

08.07.2014

73 Titular/es:

**AERIE PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
7020 Kit Creek Road, Suite 270 P.O. Box 12320
Research Triangle Park, NC 27709, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 474 150 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 beta- y gamma-aminoisoquinolinamida y compuestos de benzamida sustituida.

La presente invención se refiere a compuestos de beta y gamma-aminoisoquinolinamida 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, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y para enfermedades caracterizadas por crecimiento anómalo, tales como cánceres.

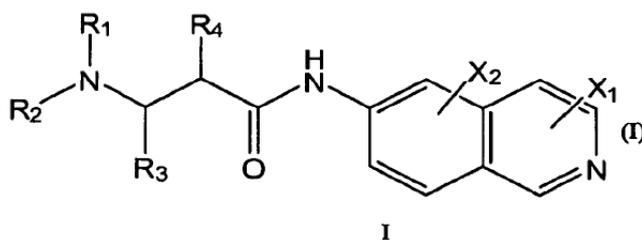
Una variedad de hormonas, neurotransmisores y sustancias biológicamente activas controlan, regulan o ajustan las funciones de organismos vivos por medio de receptores específicos ubicados en membranas celulares. Muchos de estos receptores median en la transmisión de señales intracelulares activando proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) a las que está acoplado el receptor. Tales receptores se denominan genéricamente receptores acoplados a proteínas G (GPCR) e incluyen, entre otros, receptores α -adrenérgicos, receptores β -adrenérgicos, receptores opioides, receptores cannabinoides y receptores de prostaglandinas. Los efectos biológicos de la activación de estos receptores no son directos sino que están mediados por una gran cantidad de proteínas intracelulares. La importancia de estas proteínas secundarias se ha reconocido e investigado sólo recientemente como 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 papeles importantes en la regulación de diversas funciones fisiológicas. Por ejemplo, se ha implicado a las cinasas en varios estados patológicos, incluyendo, pero sin limitarse a: indicaciones cardíacas tales como angina de pecho, hipertensión esencial, infarto de miocardio, arritmias ventriculares y supraventriculares, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, insuficiencia renal, diabetes, indicaciones respiratorias tales como asma, bronquitis crónica, broncoespasmo, enfisema, obstrucción de las vías respiratorias, indicaciones respiratorias superiores tales como rinitis, alergias estacionales, enfermedad inflamatoria, inflamación en respuesta a lesión, artritis reumatoide. La importancia de inhibidores de MAPK p38 en particular como nuevos fármacos para la artritis reumatoide se ve reflejada 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 por Epstein-Barr y cáncer (Nature Reviews Drug Discovery 2002, 1: 493-502). En otros estados patológicos, el papel de las cinasas sólo ahora está quedando claro. La retina es un tejido complejo compuesto por múltiples capas celulares interconectadas, altamente especializado para transformar la luz y el color en señales eléctricas que se perciben por el cerebro. El daño o la muerte de las células primarias que detectan la luz, los fotorreceptores, da como resultado efectos devastadores sobre la visión. A pesar de la identificación de numerosas mutaciones que provocan degeneraciones de la retina heredadas, los mecanismos celulares y moleculares que conducen desde las mutaciones primarias hasta la apoptosis de los fotorreceptores no se entienden bien, aunque pueden implicar la ruta de wnt (AS Hackam "The Wnt Signaling Pathway in Retinal Degeneration" IUBMB Life volumen 57, número 6/junio de 2005).

El éxito del inhibidor de tirosina cinasas ST1571 (Gleevec) en el tratamiento de leucemia mielógena crónica (Nature Reviews Drug Discovery 2003, 2: 296-313) ha estimulado considerables esfuerzos para desarrollar otros inhibidores de cinasas para el tratamiento de una amplia gama de otros cánceres (Nature Reviews Cancer 2003, 3: 650-665). El equilibrio entre la iniciación 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 la desensibilización, la mediación o regulación de la función fisiológica mediada o regulada por las proteínas G a las que están acoplados los receptores se reduce o se previene. Por ejemplo, cuando se administran agonistas para tratar una enfermedad o un estado mediante la activación de determinados receptores, los receptores se desensibilizan de una manera relativamente rápida a partir de la acción de las GRK de manera que la administración del agonista puede no dar como resultado ya la activación terapéutica de los receptores apropiados. En ese momento, la administración del agonista ya no permite un control suficiente o eficaz de o influir en la enfermedad o el estado que se pretende tratar.

En vista del papel que tienen las cinasas en muchos estados patológicos, hay una necesidad urgente y continua de ligandos de molécula pequeña que inhiban o modulen la actividad de cinasas. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que la modulación de la actividad de cinasas por los compuestos de la presente invención es responsable de sus efectos beneficiosos.

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto según la fórmula I:

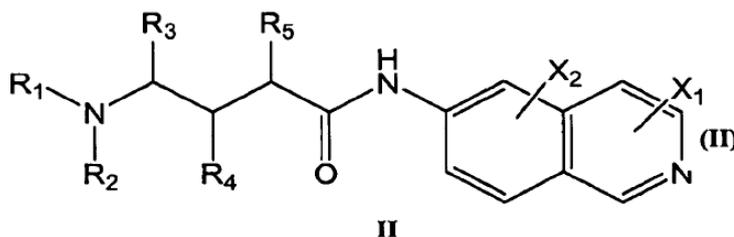


5 en la que R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ; o R_1 y R_2 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros; y

en la que uno de R_3 y R_4 es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , y el otro de R_3 y R_4 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , estando los estereocentros independientemente en la configuración o bien "R" o bien "S"; y

10 en la que X_1 y X_2 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 .

En un segundo aspecto de la invención, se proporciona un compuesto según la fórmula II:



15 en la que R_1 y R_2 son, independientemente, hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 ; o R_1 y R_2 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros; o R_1 y R_3 se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y al menos 8 átomos miembros; y

20 en la que uno de R_3 , R_4 y R_5 es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , y los otros dos de R_3 , R_4 y R_5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , estando los estereocentros independientemente en la configuración o bien "R" o bien "S"; y

25 en la que X_1 y X_2 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, nitro, ciano, carbonilo C_1-C_4 , carbonilamino C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 , sulfonilo C_1-C_4 , sulfonilamino C_1-C_4 , tioalquilo C_1-C_4 o carboxilo C_1-C_4 .

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición, que comprende un compuesto según la fórmula I o II tal como se describió anteriormente, y un portador.

30 Aún en un aspecto adicional de la invención, se da a conocer un método de tratamiento de una enfermedad, que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula I o II tal como se describió anteriormente, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad ocular, trastorno óseo, obesidad, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, enfermedad renal, pancreatitis, cáncer, infarto de miocardio, alteración gástrica, hipertensión, control de la fecundidad, trastornos del crecimiento del cabello, congestión nasal, trastorno de vejiga neurogénica, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico.

35 En otro aspecto de la invención, se da a conocer un método de modulación de la actividad cinasa, que comprende poner en contacto una célula con un compuesto según la fórmula I o II en una cantidad eficaz para modular la actividad cinasa.

A lo largo de toda esta descripción se hace referencia a publicaciones y patentes. Todos los porcentajes, razones y proporciones usados en el presente documento están en tanto por ciento en peso a menos que se especifique lo

contrario.

Se proporcionan beta- y gamma-aminoisoquinolinas.

5 “Alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada. “Alquilo” puede mostrarse a modo de ejemplo por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no estar sustituidos. Puede estar presente más de un sustituyente. Los sustituyentes pueden estar también sustituidos ellos mismos. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente pero sin limitarse a alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, amino, imino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. “Alquilo C₁-C₄” se refiere a grupos alquilo que contienen de uno a cuatro átomos de carbono.

10 “Alquenilo” se refiere a un resto hidrocarbonado alifático insaturado que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada. Los restos alquenilo deben contener al menos un alqueno. “Alquenilo” puede mostrarse a modo de ejemplo por grupos tales como etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo y similares. Los grupos alquenilo pueden estar sustituidos o no estar sustituidos. Puede estar presente más de un sustituyente. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, halógeno o alcoxilo. Los sustituyentes pueden estar también sustituidos ellos mismos. Los sustituyentes pueden colocarse en el propio alqueno y también en los átomos miembros adyacentes o el resto alquinilo. “Alquenilo C₂-C₄” se refiere a grupos alquenilo que contienen de dos a cuatro átomos de carbono.

20 “Alquinilo” se refiere a un resto hidrocarbonado alifático insaturado que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada. Los restos alquinilo deben contener al menos un alqueno. “Alquinilo” puede mostrarse a modo de ejemplo por grupos tales como etinilo, propinilo, n-butinilo y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sustituidos o no estar sustituidos. Puede estar presente más de un sustituyente. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente alquilo, amino, ciano, halógeno, alcoxilo o hidroxilo. Los sustituyentes pueden estar también sustituidos por sí mismos. Los sustituyentes no están en el propio alqueno sino en los átomos miembros adyacentes del resto alquinilo. “Alquinilo C₂-C₄” se refiere a grupos alquinilo que contienen de dos a cuatro átomos de carbono.

25 “Acilo” o “carbonilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que R es alquilo; alquenilo; alquinilo, arilo, heteroarilo, carbocíclico, heterocarbocíclico; alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo. Alquilcarbonilo C₁-C₄ se refiere a un grupo en el que el resto carbonilo va precedido por una cadena de alquilo de 1-4 átomos de carbono.

“Alcoxilo” se refiere al grupo -O-R en el que R es acilo, alquilalquenilo, alquilalquinilo, arilo, carbocíclico; heterocarbocíclico; heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo.

30 “Amino” se refiere al grupo -NR'R' en el que cada R' es, independientemente, hidrógeno, amino, hidroxilo, alcoxilo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo. Los dos grupos R' pueden estar unidos ellos mismos para formar un anillo. Los grupos R' pueden estar ellos mismos sustituidos adicionalmente, en cuyo caso se contempla específicamente el grupo también conocido como guanidinilo bajo el término “amino”.

35 “Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático. “Arilo” puede mostrarse a modo de ejemplo por fenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o no estar sustituido. Puede estar presente más de un sustituyente. Los sustituyentes pueden estar también sustituidos ellos mismos. Cuando están sustituidos, el grupo sustituyente es preferiblemente pero sin limitarse a heteroarilo; acilo, carboxilo, carbonilamino, nitro, amino, ciano, halógeno o hidroxilo.

“Carboxilo” se refiere al grupo -C(=O)O-alquilo C₁-C₄.

40 “Carbonilo” se refiere al grupo -C(O)R en el que cada R es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo.

“Carbonilamino” se refiere al grupo -C(O)NR'R' en el que cada R' es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo; heterocicloalquilo; heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo. Los dos grupos R' pueden estar unidos ellos mismos para formar un anillo.

45 “Alquil C₁-C₄-arilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₄ que tienen un sustituyente arilo de manera que el sustituyente arilo está unido a través de un grupo alquilo. “Alquil C₁-C₄-arilo” puede mostrarse a modo de ejemplo por bencilo.

“Alquil C₁-C₄-heteroarilo” se refiere a grupos alquilo C₁-C₄ que tienen un sustituyente heteroarilo de manera que el sustituyente heteroarilo está unido a través de un grupo alquilo.

50 “Grupo carbocíclico” o “cicloalquilo” significa un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente. Grupos carbocíclicos son monocíclicos, o son sistemas de anillos bicíclicos condensados, de espiro o con puente. 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 estar no sustituidos. Puede estar presente más de un sustituyente. Los sustituyentes pueden estar también sustituidos ellos mismos. Los grupos carbocíclicos preferidos incluyen

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y cicloheptilo. Grupos carbocíclicos más preferidos incluyen ciclopropilo y ciclobutilo. El grupo carbocíclico más preferido es ciclopropilo. Los grupos carbocíclicos no son aromáticos.

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

- 5 “Heteroarilo” o “heteroaromático” se refiere a un radical carbocíclico aromático monocíclico o bicíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo carbocíclico. El heteroarilo puede estar sustituido o no estar sustituido. Puede estar presente más de un sustituyente. Cuando está sustituido, los sustituyentes pueden estar sustituidos ellos mismos. Sustituyentes preferidos pero no limitativos son arilo, alquilarilo C₁-C₄, amino, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, carbonilamino o alquilo C₁-C₄. Los grupos heteroaromáticos preferidos incluyen tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiazolilo, purinilo, pirimidilo, piridilo y furanilo. Grupos heteroaromáticos mas preferidos incluyen benzotiofuranilo; tienilo, furanilo, tetrazolilo, triazolilo y piridilo.

- 10 “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, se seleccionan heteroátomos del grupo que consiste en átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

- 15 “Grupo heterocarbocíclico” o “heterocicloalquilo” o “heterocíclico” significa un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado monovalente que contiene al menos un heteroátomo. Grupos heterocarbocíclicos son monocíclicos, o son sistemas de anillos bicíclicos condensados, de espiro o con puente. 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 estar sustituidos. Puede estar presente más de un sustituyente. Los sustituyentes pueden estar también sustituidos ellos mismos. Los grupos heterocarbocíclicos preferidos incluyen epoxi, tetrahidrofuranilo, azacíclopentilo, azacíclohexilo, piperidilo y homopiperidilo. Grupos heterocarbocíclicos más preferidos incluyen piperidilo y homopiperidilo. El grupo heterocarbocíclico más preferido es piperidilo. Los grupos heterocarbocíclicos no son aromáticos.

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

“Ligador” significa una cadena lineal de n átomos miembros en el que n es un número entero de desde 1 hasta 4.

- 30 “Átomo miembro” significa un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre. Los átomos miembros pueden estar sustituidos hasta su valencia normal. Si no se especifica sustitución los sustituyentes requeridos para la valencia son hidrógeno.

- 35 “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 estar sustituidos, y pueden ser saturados o insaturados. Puede estar presente más de un sustituyente. Las uniones del anillo 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 10 átomos miembros. Los anillos monocíclicos pueden contener de 3 a 7 átomos miembros y los anillos bicíclicos pueden contener de desde 8 hasta 12 átomos miembros. Los anillos bicíclicos pueden ser ellos mismos condensados o espirocíclicos.

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

“Sulfonilo” se refiere al grupo -S(O)₂R’ en el que R’ es alcoxilo, alquilo, arilo, carbocíclico, heterocarbocíclico; heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo.

“Sulfonilamino” se refiere al grupo -S(O)₂NR’R’ en el que cada R’ es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo, alquil C₁-C₄-arilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo.

- 45 “Portador farmacéuticamente aceptable” significa un portador que es útil para la preparación de una composición farmacéutica que es: generalmente compatible con los otros componentes de la composición, no perjudicial para el receptor y ni biológicamente ni de otra forma no deseable. “Un portador farmacéuticamente aceptable” incluye tanto uno como más de un portador. Las realizaciones incluyen portadores para 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.

“Excipiente” tal como se usa en el presente documento incluye aditivos fisiológicamente compatibles útiles en la preparación de una composición farmacéutica. Pueden encontrarse ejemplos de portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables por ejemplo en Remington Pharmaceutical Science, 16^a ed.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se usa en el presente documento se refiere a una dosificación de los

compuestos o composiciones eficaz para influir en, reducir o inhibir la actividad de o prevenir 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.

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

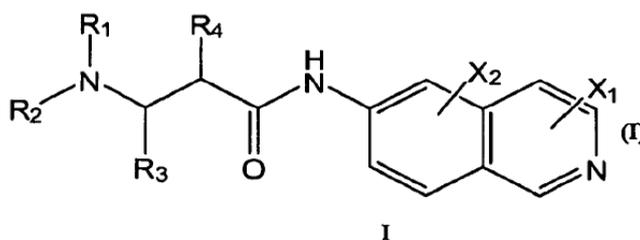
"Enfermedad ocular" tal como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita a, glaucoma, alergia, cánceres del ojo, enfermedades neurodegenerativas del ojo y ojo seco.

10 El término "enfermedad o estado asociado con actividad cinasa" se usa queriendo decir una enfermedad o un estado que puede tratarse, en su totalidad o en parte, mediante la inhibición de una o más cinasas.

La expresión "controlar la enfermedad o el estado" se usa queriendo decir que un cambio en la actividad de una o más cinasas para afectar a la enfermedad o al estado.

La expresión "poner en contacto una célula" se usa queriendo decir la puesta en contacto de una célula *in vitro* o *in vivo* (es decir, en un sujeto, tal como un mamífero, incluyendo seres humanos, conejos, gatos y perros).

15 Los compuestos de beta-aminoisoquinolinamida pueden representarse mediante la fórmula I:



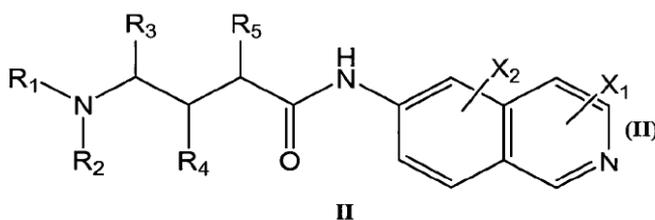
20 en la que R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄; o R₁ y R₂ se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros; y

en la que uno de R₃ y R₄ es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, y el otro de R₃ y R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, estando los estereocentros independientemente en la configuración o bien "R" o bien "S",

25 en la que X₁ y X₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄.

30 En una realización preferida de fórmula I, R₁ y R₂ son grupos metilo o hidrógenos, R₄ es un grupo arilo o heteroarilo y R₃ y X₂ son hidrógeno. En otra realización preferida de fórmula I, R₁ es un grupo cicloalquilo y R₂ es hidrógeno y R₃ es metilo y X₁ es un grupo hidroxilo.

Los compuestos de gamma-aminoisoquinolinamida pueden representarse mediante la fórmula II:



35 en la que R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄; o R₁ y R₂ se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros; y

en la que uno de R₃, R₄ y R₅ es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, y los otros dos de R₃, R₄ y R₅ son,

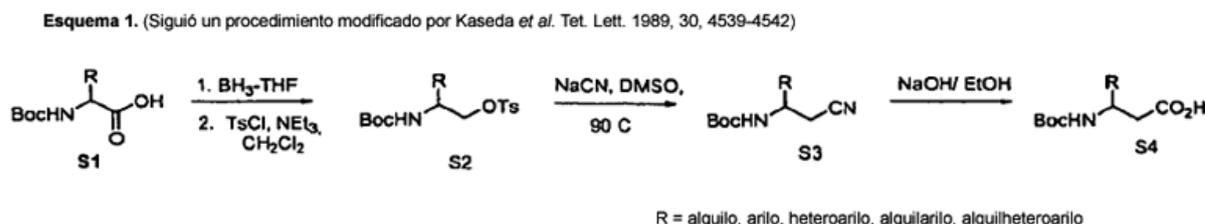
independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₄, estando los estereocentros independientemente en la configuración o bien "R" o bien "S"; y

5 en la que X₁ y X₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, amino, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino +C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄.

En una realización preferida de fórmula II, R₁ y R₂ son grupos metilo o hidrógenos, R₄ es un grupo arilo o heteroarilo y R₃ y X₂ son hidrógeno. En otra realización preferida de fórmula II, R₁ es un grupo cicloalquilo, y R₂ es un hidrógeno y R₃ es metilo y X₁ es un grupo hidroxilo.

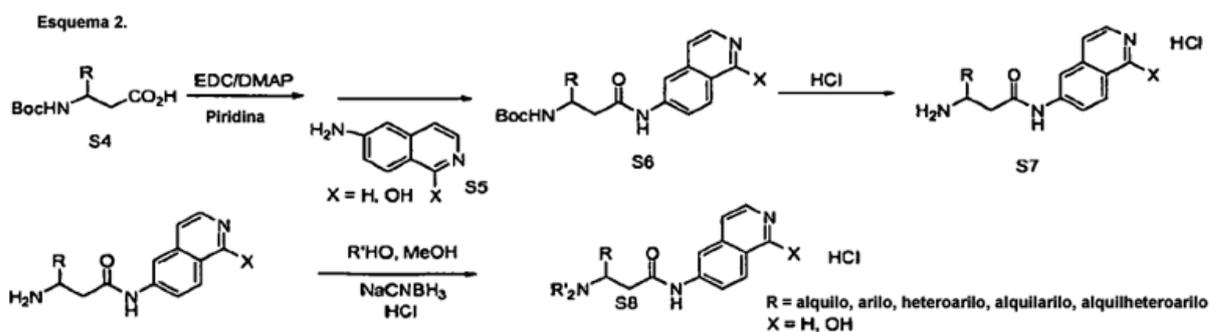
10 Los compuestos de beta o gamma-aminoisoquinolinamida pueden sintetizarse mediante los esquemas generales 1-7 expuestos a continuación:

Esquema 1



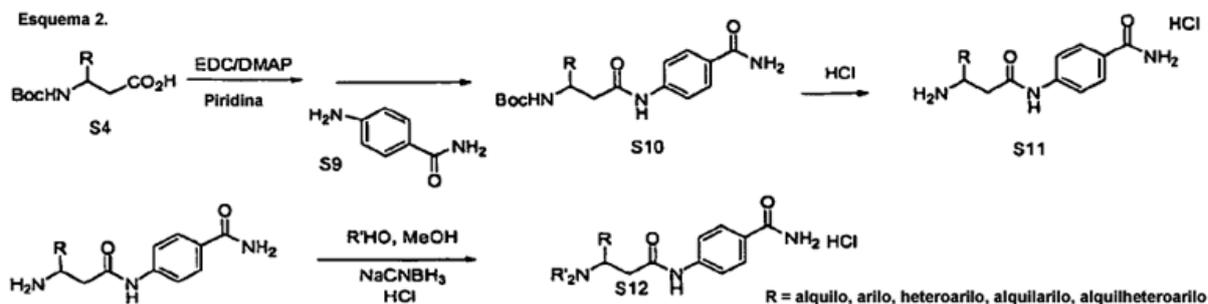
15 Según el esquema 1, el ácido seleccionado (S1) se reduce con un agente apropiado tal como borano, entonces se activa como el tosilato para formar el producto intermedio deseado (S2). El tosilato (S2) se hace reaccionar con el cianuro de sodio en DMSO para generar el nitrilo (S3) directamente que entonces se hidroliza con hidróxido de sodio para formar el aminoácido un carbono más largo (S4). Siguiendo este esquema, se transforman alfa-aminoácidos en beta-aminoácidos y se convierten beta-aminoácidos en gamma, y gamma en delta a su vez.

Esquema 2



20 Según el esquema 2, el ácido seleccionado (S4) se activa con un agente apropiado tal como EDC, entonces se acopla con una 6-aminoisoquinolina (S5) usando procedimientos de acoplamiento convencionales para formar el producto intermedio deseado (S6). La amina (S6) se hace reaccionar con el HCl en cloruro de metileno para generar la amida (S7) directamente. Cuando se desea añadir un grupo alquilo, se somete (S6) a condiciones de aminación reductora para generar los compuestos N,N-disustituídos de tipo (S8).

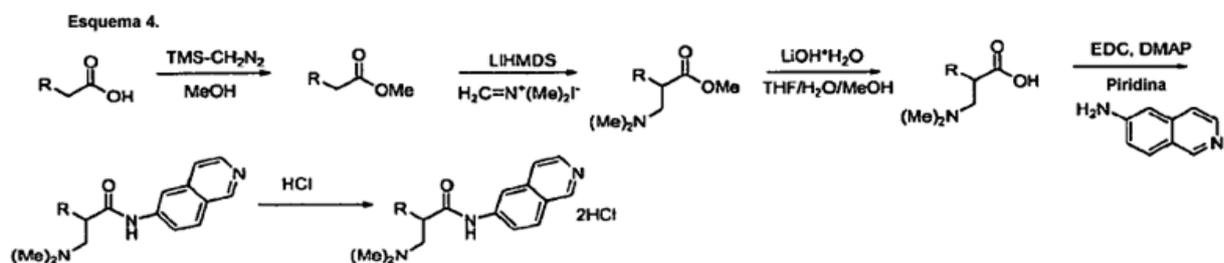
Esquema 3 (esquema de referencia)



Se sintetizan benzamidinas usando los procedimientos explicados resumidamente en el esquema 2, pero sustituyendo la aminoisoquinolina por la para-aminobenzamida de elección, tal como se muestra en el esquema 3.

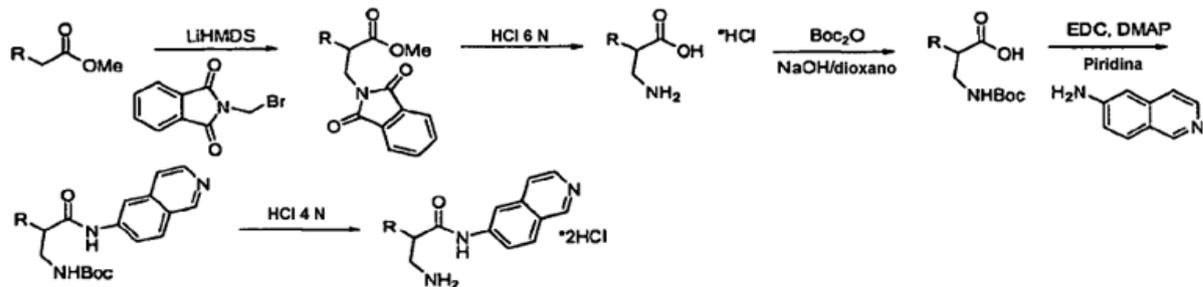
5

Esquema 4



Esquema 5

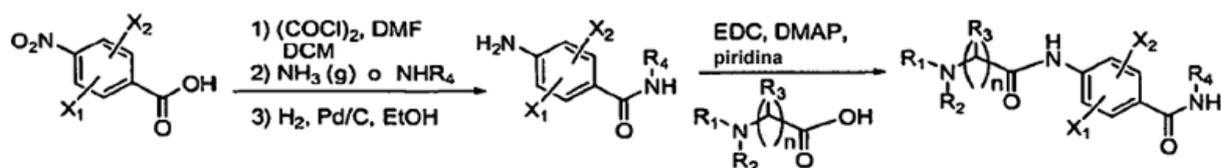
Esquema 5. (Siguió un procedimiento modificado por Calmes *et al.* Eur. J. Org. Chem. 2000, 2459-2466)



Los compuestos de benzamida pueden sintetizarse mediante los esquemas generales 6-7 expuestos a continuación:

10

Esquema 6 (esquema de referencia)

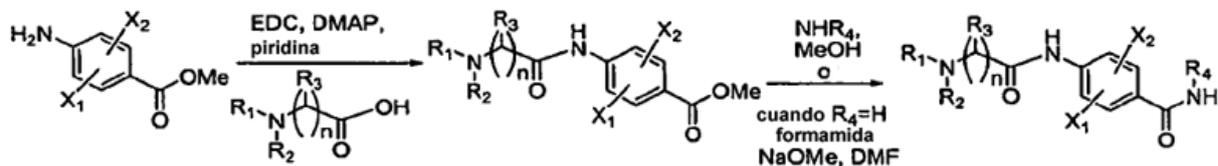


Según el esquema 6, el ácido apropiado se convierte en su cloruro de ácido con cloruro de oxalilo, entonces se hace reaccionar con gas amoniacu o otra amina para dar la amida. El grupo nitro se reduce a la anilina con hidrógeno u otro agente reductor. La anilina se acopla con un ácido apropiado usando procedimientos de acoplamiento convencionales tales como EDC y DMAP en piridina.

15

Se explica resumidamente una ruta sintética alternativa en el esquema 7:

Esquema 7 (esquema de referencia)



Según el esquema 7, la anilina se acopla con un ácido apropiado usando procedimientos de acoplamiento convencionales tales como EDC y DMAP en piridina. El éster se convierte entonces en la correspondiente amida primaria usando formamida y NaOMe en DMF o en una amida sustituida mediante calentamiento con la amina apropiada en un disolvente tal como MeOH.

Las abreviaturas usadas en los esquemas sintéticos mostrados tienen los siguientes significados: BoC₂O significa dicarbonato de di-terc-butilo, DMAP significa dimetilaminopiridina, DMSO significa dimetilsulfóxido, HATU significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, LDA significa diisopropilamida de litio, DMF es dimetilformamida, THF es tetrahidrofurano y EDC significa clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida.

Los compuestos de las fórmulas anteriores y las composiciones que los incluyen tienen actividad inhibidora de cinasas y por tanto son útiles en la modulación de la acción de cinasas, y en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o estados influidos por cinasas. Las fórmulas anteriores y las composiciones pueden usarse para modular (por ejemplo, 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*. Específicamente, en una realización, se proporciona 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 inhibidora eficaz de un compuesto según las fórmulas I o II o III. En una realización preferida, la cinasa inhibida es una cinasa rho.

Tal como se da a conocer en el presente documento, los compuestos según las fórmulas I o II se usan en métodos de inhibición de cinasas en una célula, un tejido o un sujeto tal como un ser humano que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad de uno o más de los compuestos de la presente invención eficaz para inhibir la cinasa. Tal como se da a conocer en el presente documento, los compuestos se administran en una composición farmacéuticamente aceptable, tal como en o con un portador farmacéuticamente aceptable.

Tal como se da a conocer en el presente documento, los compuestos de la presente invención se usan en métodos para modular la acción de una cinasa en una célula que comprenden poner en contacto la célula con una cantidad de uno o más compuestos según las fórmulas I o II eficaz para modular la acción de una cinasa en una célula. Tal como se da a conocer en el presente documento, los compuestos de la presente invención se administran en una composición farmacéuticamente aceptable, tal como en o con un portador farmacéuticamente aceptable.

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

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se administrarán conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los agentes terapéuticos adicionales adecuados incluyen betabloqueantes, agonistas alfa, inhibidores de la anhidrasa carbónica, compuestos de tipo prostaglandina, agentes mióticos o colinérgicos, o compuestos de epinefrina.

Betabloqueantes. Estos reducen la producción de humor acuoso. Los ejemplos incluyen levobunolol (Betagan), timolol (Betimol, Timoptic), betaxolol (Betoptic) y metipranolol (OptiPranolol).

Agonistas alfa. Estos reducen la producción de humor acuoso y aumentan el drenaje. Los ejemplos incluyen apraclonidina (Iopidine) y brimonidina (Alphagan).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Estos reducen también la producción de humor acuoso. Los ejemplos incluyen dorzolamida (Trusopt) y brinzolamida (Azopt).

Compuestos de tipo prostaglandina. Estas gotas oculares aumentan el flujo de salida de humor acuoso. Los ejemplos incluyen latanoprost (Xalatan), bimatoprost (Lumigan) y travoprost (Travatan).

Agentes mióticos o colinérgicos. Estos también aumentan el flujo de salida de humor acuoso. Los ejemplos incluyen pilocarpina (Isopto Carpine, Pilopine) y carbachol (Isopto Carbachol).

Compuestos de epinefrina. Estos compuestos, tales como dipivefrina (Propine), también aumentan el flujo de salida

de humor acuoso.

5 El agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse simultánea o secuencialmente con los compuestos de la presente invención. La administración secuencial incluye la administración antes o después de los compuestos de la presente invención. En algunas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse en la misma composición que los compuestos de la presente invención. En otras realizaciones, puede haber un intervalo de tiempo entre la administración del agente terapéutico adicional y los compuestos de la presente invención.

10 En algunas realizaciones, la administración de un agente terapéutico adicional con un compuesto de la presente invención permitirá que se administren dosis inferiores de los otros agentes terapéuticos durante un periodo de tiempo más largo.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse en forma de diversas sales o solvatos. Como sales, se usan sales fisiológicamente aceptables o sales disponibles como material de partida.

15 Las composiciones pueden incluir una o más de las isoformas de los compuestos de la presente invención. Cuando existen racematos, cada enantiómero o diastereómero puede usarse por separado, o pueden combinarse en cualquier proporción. Cuando existen tautómeros, se contemplan específicamente todos los tautómeros posibles.

20 Pueden formularse composiciones farmacéuticas para su uso según la presente invención de una manera convencional usando uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables. Por tanto, los compuestos y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden formularse para su administración mediante, por ejemplo, dosificación sólida, gota ocular, en una formulación tópica a base de aceite, inyección, inhalación (a través de o bien la boca o bien la nariz), implantes o administración oral, bucal, parenteral o rectal. Pueden encontrarse en general técnicas y formulaciones en "Remington's Pharmaceutical Sciences", (Meade Publishing Co., Easton, Pa.).

25 La vía mediante la cual los compuestos de la presente invención (componente A) se administrarán y la forma de la composición determinarán el tipo de portador (componente B) que va a usarse. La composición puede estar en una variedad de formas, adecuadas, por ejemplo, para 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 administración de liposomas o iontoforesis).

30 Los portadores para administración sistémica comprenden normalmente al menos uno de a) diluyentes, b) lubricantes, c) aglutinantes, d) disgregantes, e) colorantes, f) saborizantes, 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.

35 El componente a) es un diluyente. Los diluyentes adecuados para formas farmacéuticas 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 de componente a) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 90%.

40 El componente b) es un lubricante. Se muestran a modo de ejemplo lubricantes adecuados para formas farmacéuticas sólidas por lubricantes sólidos incluyendo sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y sales de calcio, sulfato de calcio; y lubricantes líquidos tales como polietilenglicol y aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma. La cantidad de componente b) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 10%.

45 El componente c) es un aglutinante. Los aglutinantes adecuados para formas farmacéuticas sólidas incluyen polivinilpirrolidona; silicato de magnesio y aluminio; 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 de componente c) en la composición sistémica es normalmente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50%, y en formas de dosificación sólidas oculares de hasta el 99%.

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

El componente e) para formas farmacéuticas sólidas es un colorante tal como un tinte FD&C. Cuando se usa, la cantidad de componente e) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,005 a aproximadamente el 0,1%.

55 El componente f) para formas farmacéuticas sólidas es un saborizante tal como mentol, menta y saborizantes de

frutas. La cantidad de componente f), cuando se usa, en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 1,0%.

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

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

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

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

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

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

25 El componente o) es un tensioactivo tal como lecitina, polisorbato 80 y laurilsulfato de sodio y los TWEENS® 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 norteamericana, págs. 236-239. La cantidad de componente o) en la composición sistémica o tópica es normalmente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 5%.

30 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 componentes de componente B, en general, composiciones de sistema comprenden del 0,01% al 50% de componente A y del 50 al 99,99% de componente B.

Las composiciones para administración parenteral comprenden normalmente A) del 0,1 al 10% de los compuestos de la presente invención y B) del 90 al 99,9% de un portador que comprende a) un diluyente y m) un disolvente. En una realización, el componente a) comprende propilenglicol y m) comprende etanol u oleato de etilo.

35 Las composiciones para administración oral pueden tener diversas formas farmacéuticas. Por ejemplo, las formas sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas farmacéuticas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, habitualmente de al menos aproximadamente el 5% y más particularmente de 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%.

40 Los comprimidos pueden comprimirse, pueden ser triturados de comprimidos, pueden recubrirse de manera entérica, recubrirse con azúcar, recubrirse con película o comprimirse de manera múltiple. Los comprimidos comprenden normalmente el componente A y el componente B, un portador que comprende componentes seleccionados del grupo que consiste en a) diluyentes, b) lubricantes, c) aglutinantes, d) disgregantes, e) colorantes, f) saborizantes, g) edulcorantes, k) deslizantes y combinaciones de los mismos. Los diluyentes específicos incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa. Los aglutinantes específicos incluyen almidón, gelatina y sacarosa. Los disgregantes específicos incluyen ácido algínico y croscarmelosa. Los lubricantes específicos incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los colorantes específicos son los tintes FD&C, que pueden añadirse para el aspecto. Los comprimidos masticables contienen preferiblemente g) edulcorantes tales como aspartamo y sacarina, o f) saborizantes tales como mentol, menta, saborizantes de frutas o una combinación de los mismos.

45 Las cápsulas (incluyendo implantes, formulaciones de liberación sostenida y de liberación en el tiempo) comprenden normalmente el 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 el 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.

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

- 5 Las composiciones sólidas también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes del tiempo o el pH, 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 extender la acción deseada. Los recubrimientos comprenden normalmente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en recubrimientos de acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos EUDRAGIT® (disponible de Rohm & Haas G.M.B.H. de Darmstadt, Alemania), ceras y goma laca.

- 15 Las composiciones para administración oral también pueden tener formas líquidas. Por ejemplo, las formas líquidas adecuadas incluyen suspensiones, emulsiones, disoluciones acuosas, 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 el componente A y el componente B, concretamente, un portador que comprende componentes seleccionados del grupo que consiste en a) diluyentes, e) colorantes, f) saborizantes, g) edulcorantes, j) conservantes, m) disolventes, n) agentes de suspensión y o) tensioactivos. Las composiciones líquidas perorales comprenden preferiblemente uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en e) colorantes, f) saborizantes y g) edulcorantes.

- 20 Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos objeto incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. 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 arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Tales composiciones pueden comprender además b) lubricantes, e) colorantes, f) saborizantes, g) edulcorantes, h) antioxidantes y k) deslizantes.

- 25 En una realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran por vía tópica. Las composiciones tópicas que pueden aplicarse por vía local al ojo pueden estar en cualquier forma conocida en la técnica, ejemplos no limitativos de las cuales incluyen sólidos, gotas gelificables, pulverizaciones, pomadas o una unidad de liberación sostenida o no sostenida colocada en el fondo de saco de la conjuntiva del ojo u otra ubicación apropiada.

- 30 Las composiciones tópicas que pueden aplicarse por vía local a la piel pueden estar en cualquier forma incluyendo sólidos, disoluciones, aceites, cremas, pomadas, geles, lociones, champús, acondicionadores del cabello de aplicación prolongada y de enjuagado, leches, limpiadores, cremas hidratantes, pulverizaciones, parches cutáneos y similares. Las composiciones tópicas comprenden: el componente A, los compuestos descritos anteriormente y el componente B, un portador. El portador de la composición tópica ayuda preferiblemente en la penetración de los compuestos en el ojo. El componente B puede comprender además uno o más componentes opcionales.

- 35 Una cantidad eficaz de un compuesto según la presente invención variará con el estado particular que está tratándose, la edad y la condición física del paciente que está tratándose, la gravedad del estado, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea, la vía de administración, el portador farmacéuticamente aceptable particular utilizado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico encargado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención para 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 de 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 plasma o suero similares, basándose en técnicas conocidas por los expertos en la técnica de farmacocinética y formulaciones transdérmicas. Se espera que los niveles en plasma para la administración sistémica estén en el intervalo de 0,01 a 100 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, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse a otros intervalos, tales como dos veces al día, dos veces a la semana, una vez a la semana o una vez al mes. Un experto habitual en la técnica podría calcular cantidades eficaces adecuadas para otros intervalos de administración.

- 40 Los compuestos de la presente invención son útiles en un método de reducción o disminución de la presión intraocular. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que necesita tratamiento en una cantidad eficaz para reducir la presión intraocular. Por tanto, estos compuestos son útiles en el tratamiento de glaucoma. La vía de administración preferida para tratar el glaucoma es por vía tópica.

- 45 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 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 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 100 nM, la cantidad de componente A será de desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 10%. Si la CI_{50} del medicamento es 1000 nM, la cantidad de componente A será del 1 al 100%, preferiblemente del 5% al 50%. Si la cantidad de componente A está fuera de los intervalos especificados anteriormente (es decir, inferior), la eficacia del tratamiento puede reducirse. Un experto en la técnica entiende cómo calcular y entender una CI_{50} . El resto de la composición, hasta el 100%, es el componente B.

La cantidad del portador empleado conjuntamente con el componente A es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de composición para su administración por dosis unitaria del medicamento. Se describen técnicas y composiciones para preparar formas farmacéuticas 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).

El componente B puede comprender un único componente o una combinación de dos o más componentes. En las composiciones tópicas, el componente B comprende un portador tópico. Los portadores tópicos adecuados comprenden uno o más componentes 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 de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2, dimetilisorbida, aceite de ricino, combinaciones de los mismos y similares. Más particularmente, los portadores para aplicaciones cutáneas incluyen propilenglicol, dimetilisorbida y agua, e incluso más particularmente, solución salina tamponada con fosfato, agua isotónica, agua desionizada, alcoholes monofuncionales y alcoholes simétricos.

El portador de la composición tópica puede comprender además uno o más componentes 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.

El componente q) es un emoliente. La cantidad de componente q) en una composición tópica 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.

El componente r) es un propelente. La cantidad de componente 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 componente s) es un disolvente. La cantidad de componente 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. Los disolventes específicos incluyen alcohol etílico y alcoholes homotópicos.

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

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

El componente v) es un polvo. La cantidad de componente v) en la composición tópica es normalmente del 0 al 95%. Los polvos adecuados incluyen beta-ciclodextrinas, hidroxipropilciclodextrinas, creta, talco, tierra de Fuller, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de tetraalquilamonio, esmectitas de trialquilarilamonio, silicato de magnesio y aluminio modificado químicamente, arcilla 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, los polvos específicos incluyen beta-ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina y poliacrilato de sodio. Para dosificación en gel de formulaciones oculares, puede usarse poliacrilato de sodio.

El componente w) es una fragancia. La cantidad de componente 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 no se usa normalmente una fragancia.

El componente x) es un pigmento. Los pigmentos adecuados para aplicaciones cutáneas incluyen pigmentos inorgánicos, pigmentos de laca orgánicos, pigmentos perlescentes y mezclas de los mismos. Los pigmentos inorgánicos útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en dióxido de titanio rutilo o anatasa, codificado en el Color Index con la referencia CI 77.891; óxidos de hierro negro, amarillo, rojo y marrón, 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 77.288); hidrato de cromo (CI 77.289); y azul férrico (CI 77.510) y mezclas de los mismos.

Las lacas y los pigmentos orgánicos útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en 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), el tinte o las lacas basados en carmín de cochinilla (CI 75.570) y mezclas de los mismos.

Los pigmentos perlescentes útiles en esta invención incluyen los seleccionados del grupo que consiste en los pigmentos perlescentes blancos tales como mica recubierta con óxido de titanio, oxiclورو de bismuto, pigmentos perlescentes 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 no se usa generalmente un pigmento.

En una realización particularmente preferida de la invención, se preparan normalmente composiciones farmacéuticas tópicas para administración ocular que comprenden normalmente el componente A y B (un portador), tal como agua purificada, y uno o más componentes 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 de disodio (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 administración ocular incluyen carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropil-metilcelulosa, particularmente, hidroxipropil-metilcelulosa.

Los ejemplos de aa) sales adecuadas para su uso en la composición farmacéutica tópica para 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 administración ocular a 5,0-7,5.

El componente A puede incluirse en kits que comprenden el componente A, una composición sistémica o tópica descrita anteriormente o ambos; e información, instrucciones o ambas de modo que el uso del kit proporcionará tratamiento para estados médicos y cosméticos en mamíferos (particularmente seres humanos). La información y las instrucciones pueden estar en forma de palabras, ilustraciones o ambas, y similares. Además o como alternativa, el kit puede comprender el medicamento, una composición o ambos; e información, instrucciones o ambas, referentes a 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).

En los siguientes ejemplos se describen procedimientos específicos para la preparación de compuestos de beta y gamma-aminoisouquinolinamida.

Todas las temperaturas están en grados centígrados. Los reactivos y materiales de partida se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos de la bibliografía publicados.

A menos que se indique lo contrario, la purificación por HPLC, cuando era apropiado, se realizó redisolviendo el compuesto en un volumen pequeño 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 de HPLC Dynamax de Varian de 50 mm con precolumna Microsorb Guard-8 C₈ de 21,4 mm. Se seleccionó una mezcla de elución inicial típica del 40-80% de MeOH:H₂O como apropiada para el compuesto objetivo. Se mantuvo este gradiente inicial durante 0,5 minutos, entonces se aumentó hasta el 100% de MeOH:0% de H₂O a lo largo de 5 minutos. Se mantuvo el 100% de MeOH durante 2 minutos más antes del reequilibrado de nuevo 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 entonces se evaporaron para proporcionar material purificado.

Se registraron los espectros de resonancia magnética de protón (¹H-RMN) en un espectrómetro de ¹H-RMN INOVA 600 MHz de Varian, un espectrómetro de ¹H-RMN INOVA 500 MHz de Varian, un espectrómetro de ¹H-RMN Mercury 300 MHz de Varian o un espectrómetro de ¹H-RMN Mercury 200 MHz de Varian. Se determinaron todos los

espectros en los disolventes indicados. Aunque los desplazamientos químicos se notifican en ppm campo abajo de tetrametilsilano, se muestran con referencia al pico de protón residual del pico de disolvente respectivo para ^1H -RMN. Se notifican las constantes de acoplamiento entre protones en hercios (Hz).

- 5 Se obtuvieron los espectros de CL-EM analíticos usando un instrumento ZQ MS ESI de Waters con una HPLC Alliance 2695 y un detector de UV de longitud de onda doble 2487. Se analizaron los espectros a 254 y 230 nm. Se hicieron pasar las muestras a través de una columna Symmetry C18 de 4,6x75 mm, 3,5 μ de Waters con o sin una precolumna (de 3,9x20 mm, 5 μ). Se ejecutaron los gradientes con fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H_2O y fase móvil B: ACN con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Dos gradientes ilustrarán:

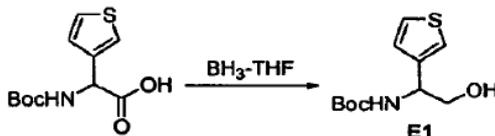
Gradiente A			Gradiente B		
Tiempo	% de A	% de B	Tiempo	% de A	% de B
0,00	80,0	20,0	0,00	80,0	20,0
1,00	80,0	20,0	1,00	80,0	20,0
6,00	25,0	75,0	6,00	25,0	75,0
7,00	5,0	95,0	7,00	5,0	95,0
8,00	5,0	95,0	8,00	5,0	95,0
9,00	80,0	20,0	9,00	80,0	20,0
12,00	80,0	20,0	12,00	80,0	20,0

- 10 Los parámetros 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 notifica a continuación.

Las siguientes preparaciones ilustran procedimientos para la preparación de productos intermedios y métodos para la preparación de un derivado de beta o gamma-aminoisquinolinamida.

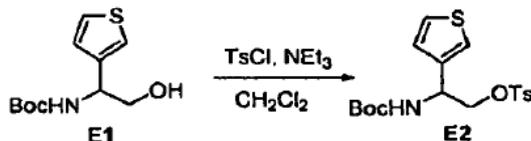
Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de 2-hidroxi-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E1).



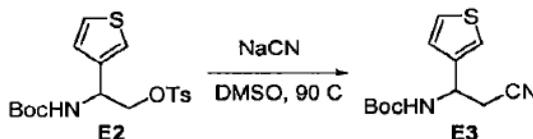
- 15 A ácido (\pm)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)acético en THF a 0°C se le añadió $\text{BH}_3\text{-THF}$ gota a gota. Se permitió que la disolución se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se enfrió la disolución hasta 0°C, se extinguió con AcOH (al 10%)/MeOH y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc) dio 2-hidroxi-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E1) puro.

- 20 Ejemplo 2. Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)etilo (E2).



- 25 A 2-hidroxi-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E1) en CH_2Cl_2 se le añadieron NEt_3 , DMAP y TsCl . Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 3 horas y entonces se vertió en NH_4Cl (sat.) y se extrajo con EtOAc, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 30%/hexanos) dio 4-metilbencenosulfonato de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)etilo (E2) puro.

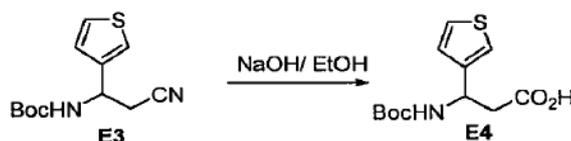
Ejemplo 3. Preparación de 2-ciano-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E3).



- 30 A 4-metilbencenosulfonato de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)etilo (E2) en DMSO se le añadió NaCN y se calentó la disolución hasta 90°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción, se vertió en NaCl (sat.) y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 ,

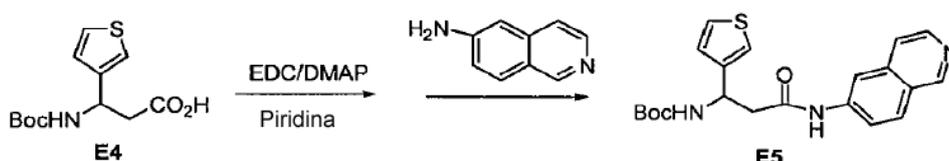
EtOAc al 25%/hexanos) dio 2-ciano-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E3) puro.

Ejemplo 4. Preparación de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-3-il)propanoico (E4).



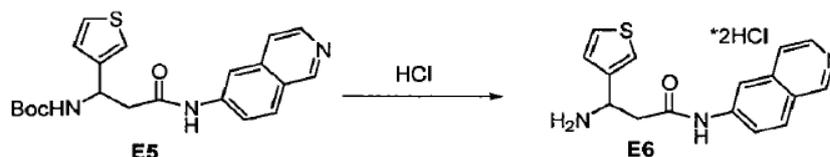
- 5 A 2-ciano-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E3) en EtOH se le añadió NaOH (2 M) y se calentó la disolución hasta 90°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción, se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-3-il)propanoico (E4) puro.

Ejemplo 5. Preparación de 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-1-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E5).



- 10 A ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-3-il)propanoico (E4) en piridina se le añadieron EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina. Se agitó la disolución durante 10 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ (sat.) y se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-1-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E5) puro.

Ejemplo 6. Preparación de diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-3-(tiofen-3-il)propanamida (E6).



- 15 A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-1-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E5) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8 horas. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-3-(tiofen-3-il)propanamida (E6).

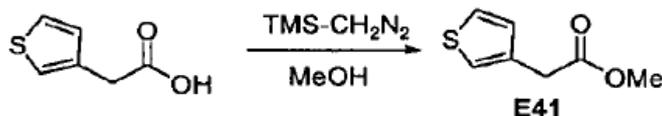
Ejemplos 7-40.

- 20 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran parte los procedimientos expuestos en los ejemplos 1-6 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 7-11, 13-16, 18-21 y 25 y pueden prepararse los compuestos 12, 17, 22-24 y 26-40.

Ejemplo	X	R ₃	R ₂	R ₁
7	H	(S)-C ₆ H ₅	H	H
8	H	(R)-C ₆ H ₅	H	H
9	OH	(S)-C ₆ H ₅	H	H
10	OH	(R)-C ₆ H ₅	H	H
11	OH	(S)-C ₆ H ₅	Me	Me
12	H	(S)-C ₆ H ₅	Me	H
13	H	(±)-o-cloro-C ₆ H ₄	H	H
14	OH	(±)-o-cloro-C ₆ H ₄	H	H
15	H	(±)-p-fluoro-C ₆ H ₄	H	H
16	OH	(±)-p-fluoro-C ₆ H ₄	H	H

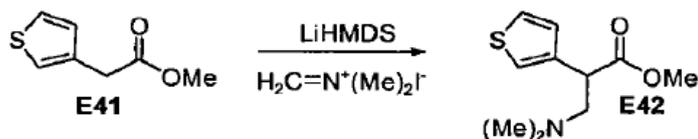
17	H	(±)-p-fluoro-C ₆ H ₄	Me	H
18	H	(S)-3-tienilo	H	H
19	OH	(S)-3-tienilo	H	H
20	H	(S)-3-tienilo	Me	Me
21	OH	(S)-3-tienilo	Me	Me
22	H	(R)-3-tienilo	Me	Me
23	OH	(R)-3-tienilo	Me	Me
24	OH	(S)-3-tienilo	Me	H
25	H	(S)-2-tienilo	Me	Me
26	H	(R)-2-tienilo	Me	Me
27	H	3-furilo	H	H
28	OH	2-furilo	Me	Me
29	OH	3,5-difluoro-C ₆ H ₃	Me	H
30	H	m-CH ₃	H	H
31	H	2-piridilo	H	H
32	OH	4-piridilo	Me	Me
33	H	Bencilo	H	H
34	H	Ciclohexilo	Me	Me
35	H	Ciclopropilo	H	H
36	OH	Metilciclohexilo	Me	H
37	H	4-fluorobencilo	H	H
38	H	2-tiazol	Me	Me
39	OH	2-oxazol	H	Me
40	H	3-piperidilo	Me	Me

Ejemplo 41. Preparación de 2-(tiofen-3-il)acetato de metilo (E41).



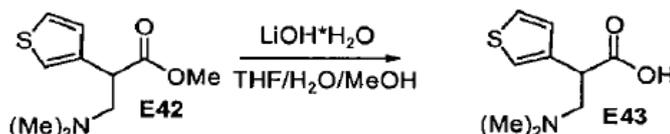
A ácido 2-(tiofen-3-il)acético en MeOH a 0°C se le añadió TMS-CH₂N₂. Se agitó la disolución durante 3 horas, entonces se extinguió con unas cuantas gotas de AcOH. Se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 3-15%/Hex) dio 2-(tiofen-3-il)acetato de metilo (E41) puro.

Ejemplo 42. Preparación de 3-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E42).



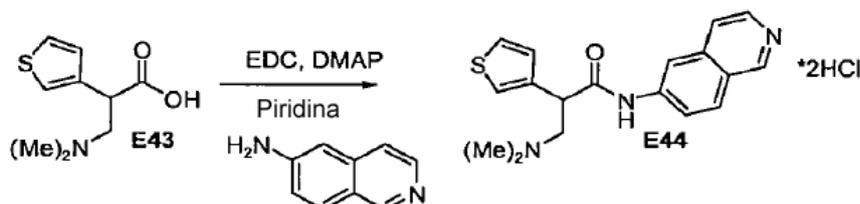
A 2-(tiofen-3-il)acetato de metilo (E41) en THF enfriado a -78°C se le añadió LiHMDS y se agitó la disolución a -78°C durante 30 min. Entonces se añadió yoduro de N,N-dimetilmetileniminio directamente y se permitió que la disolución se calentase hasta 0°C. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio 3-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E42) puro.

Ejemplo 43. Preparación de ácido 3-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E43).



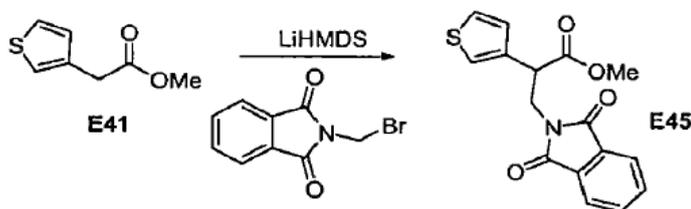
A 3-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E42) en THF/H₂O/MeOH se le añadió LiOH·H₂O y se agitó la disolución durante 12 horas. Se añadió AcOH y se evaporaron los disolventes. La cromatografía en columna (SiO₂, NH₃-MeOH 2 M al 10-15%/EtOH) dio ácido 3-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E43) puro.

Ejemplo 44. Preparación de diclorhidrato de 3-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E44).



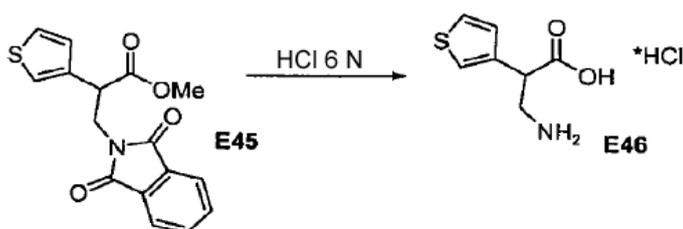
5 A ácido 3-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E43) en piridina se le añadieron EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina. Se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ (sat.) y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5-20%/CH₂Cl₂) dio 3-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida pura. Se llevó el compuesto puro a CH₂Cl₂ y se añadió HCl. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E44) puro.

Ejemplo 45. Preparación de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E45).



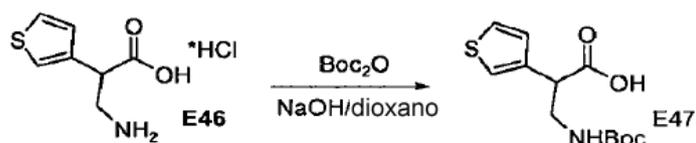
10 A 2-(tiofen-3-il)acetato de metilo (E41) puro en THF enfriado hasta -78°C se le añadió LiHMDS y se agitó la disolución a -78°C durante 30 min. Entonces se añadió N-(bromometil)ftalimida directamente y se permitió que la disolución se calentase hasta 0°C. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ (sat.), se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-40%/Hex) dio 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E45) puro.

Ejemplo 46. Preparación de clorhidrato de ácido 3-amino-2-(tiofen-3-il)propanoico (E46).



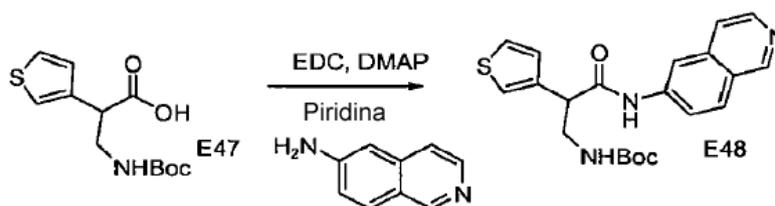
A 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(tiofen-3-il)propanoato de metilo (E45) se le añadió HCl 6 N y se sometió a reflujo la disolución durante 4 horas. Se evaporaron los disolventes para dar ácido 3-amino-2-(tiofen-3-il)propanoico (E46).

20 Ejemplo 47. Preparación de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E47).



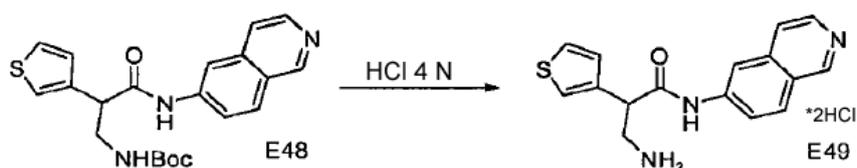
25 A Boc₂O en dioxano a 0°C se le añadió una disolución enfriada (0°C) de clorhidrato de ácido 3-amino-2-(tiofen-3-il)propanoico (E46) en NaOH 1 N. Se agitó la disolución a 0°C durante 30 min, luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se acidificó la mezcla con HCl y se extrajo con EtOAc y NH₄Cl (sat.). Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E47) puro.

Ejemplo 48. Preparación de 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E48).



- 5 A ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E47) en piridina se le añadieron EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina. Se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaHCO_3 (sat.) y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , MeOH al 3%/CH₂Cl₂) dio 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E48) puro.

Ejemplo 49. Preparación de diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E49).

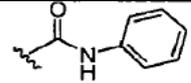


Ejemplos 50-72.

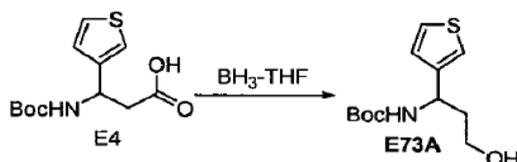
- 10 A 3-(isoquinolin-6-ilamino)-3-oxo-2-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E48) en CH₂Cl₂ se le añadió HCl (4 N en dioxano) y se agitó la disolución durante 8-10 horas. Se evaporaron los disolventes para dar diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E49) puro.

- 15 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran parte los procedimientos expuestos en los ejemplos 41-49 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 50 y 52-54 y pueden prepararse los compuestos 51 y 55-72.

Ejemplo	X	R ₄	R ₂	R ₁
50	OH	(±)-3-tienilo	Me	Me
51	OH	(±)-3-tienilo	H	H
52	H	C ₆ H ₅	H	H
53	H	C ₆ H ₅	Me	Me
54	OH	C ₆ H ₅	H	H
55	OH	C ₆ H ₅	Me	Me
56	H	(±)-2-tienilo	H	H
57	OH	(±)-2-tienilo	Me	Me
58	H	(R)-C ₆ H ₅	H	H
59	H	(S)-C ₆ H ₅	H	H
60	OH	p-fluoro-C ₆ H ₄	Me	Me
61	H	p-fluoro-C ₆ H ₄	bencilo	H
62	H	Bencilo	Me	H
63	H	p-fluorobencilo	Me	H
64	OH	3-piridilo	H	H
65	H	4-piridilo	Me	Me
66	OH	3-furilo	H	H
67	H	ciclopropilo	Me	Me
68	H	ciclopentilo	Me	Me
69	OH	ciclohexilo	H	H
70	H	3-benzo[b]tiofeno	Me	Me

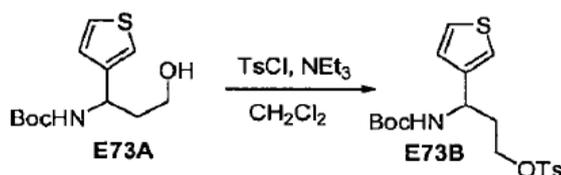
71	H		H	H
72	OH	2-oxazol	H	H

Ejemplo 73. Preparación de una versión de gamma-aminoácido. (E73)



- 5 A ácido (\pm)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(tiofen-3-il)propanoico (E4) en THF a 0°C se le añade $\text{BH}_3\text{-THF}$ gota a gota. Se permite que la disolución se caliente hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas adicionales. Se enfría la disolución hasta 0°C, se extingue con AcOH (al 10%)/MeOH y se evapora. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc) da 3-hidroxi-1-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E73A) puro.

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-3-il)propilo (E73B).



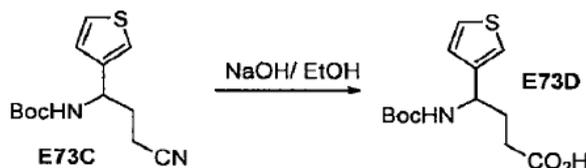
- 10 A 2-hidroxi-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E73A) en CH_2Cl_2 se le añaden NEt_3 , DMAP y TsCl. Se agita la disolución a temperatura ambiente durante 3 horas y entonces se vierte en NH_4Cl (sat.) y se extrae con EtOAc, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se evapora. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 30%/hexanos) da 4-metilbencenosulfonato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-3-il)propilo (E73B) puro.

Preparación de 3-ciano-1-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E73C).



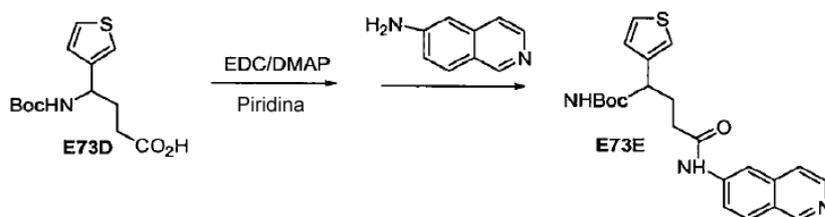
- 15 A 4-metilbencenosulfonato de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-3-il)propilo (E73B) en DMSO se le añade NaCN y se calienta la disolución hasta 90°C durante 2 horas. Se enfría la reacción, se vierte en NaCl (sat.) y se extrae con EtOAc. Se secan las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtran y se evaporan. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 25%/hexanos) da 2-ciano-1-(tiofen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo (E73C) puro.

Preparación de ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(tiofen-3-il)propanoico (E73D).



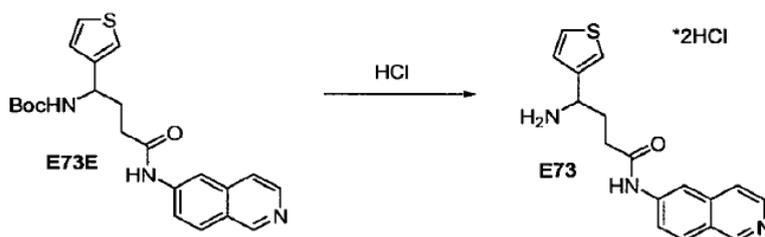
- 20 A 3-ciano-1-(tiofen-3-il)propilcarbamato de terc-butilo (E3) en EtOH se le añade NaOH (2 M) y se calienta la disolución hasta 90°C durante 4 horas. Se enfría la reacción, se acidifica con HCl y se extrae con EtOAc. Se secan las fases orgánicas (Na_2SO_4) y se evaporan para dar ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(tiofen-3-il)butanoico (E73D) puro.

- 25 Preparación de 4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxo-1-(tiofen-3-il)butilcarbamato de terc-butilo (E73E).



5 A ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(tiofen-3-il)butanoico (E73D) en piridina se le añaden EDC, DMAP y 6-aminoisoquinolina y se agita la disolución durante 10 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en NaHCO₃ (sat.) y se extrae con EtOAc, se seca (Na₂SO₄), se filtra y se evapora. La cromatografía en columna (SiO₂, MeOH al 5%/CH₂Cl₂) da 4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxo-1-(tiofen-3-il)butilcarbamato de terc-butilo (E73E) puro.

Preparación de diclorhidrato de 4-amino-N-(isoquinolin-6-il)-4-(tiofen-3-il)butanamida (E73).



10 A 4-(isoquinolin-6-ilamino)-4-oxo-1-(tiofen-3-il)butilcarbamato de terc-butilo (E73E) en CH₂Cl₂ se le añade HCl (4 N en dioxano) y se agita la disolución durante 8 horas. Se evaporan los disolventes para dar diclorhidrato de 4-amino-N-(isoquinolin-6-il)-4-(tiofen-3-il)butanamida (E73).

Ejemplos 74-93.

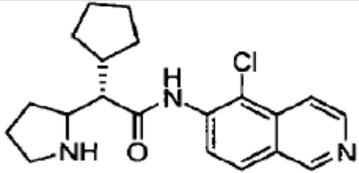
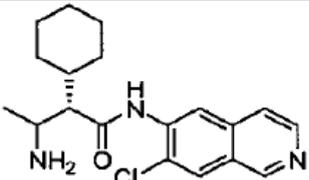
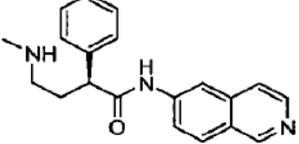
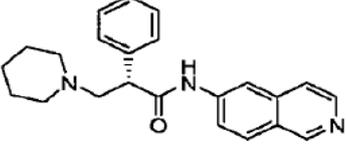
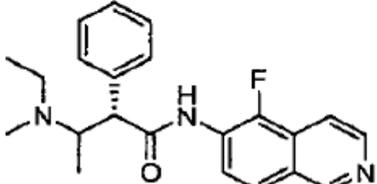
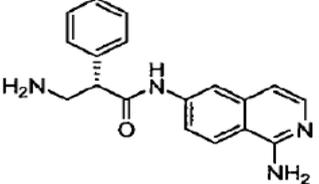
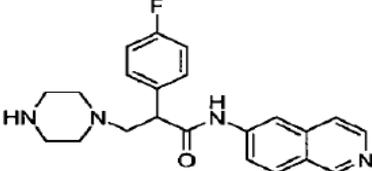
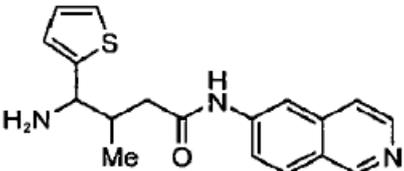
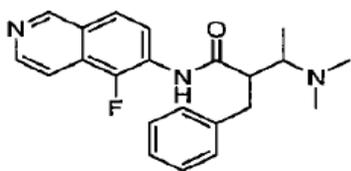
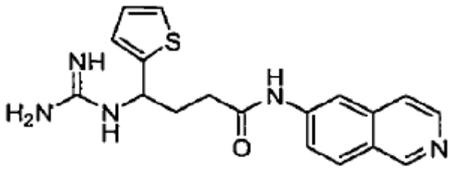
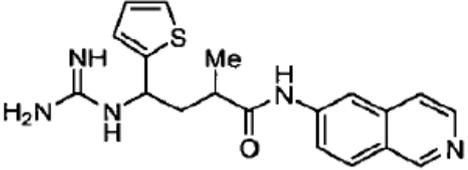
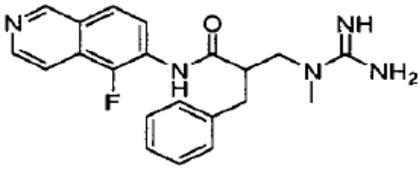
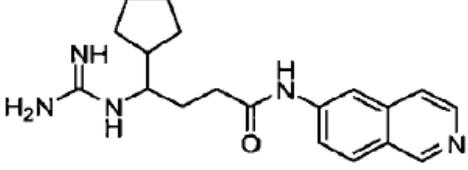
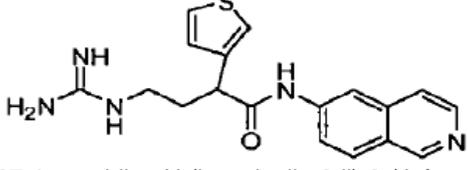
Usando el procedimiento general mostrado para el ejemplo 73, pueden sintetizarse los siguientes compuestos 74-93 a partir de la correspondiente 6-aminoisoquinolina.

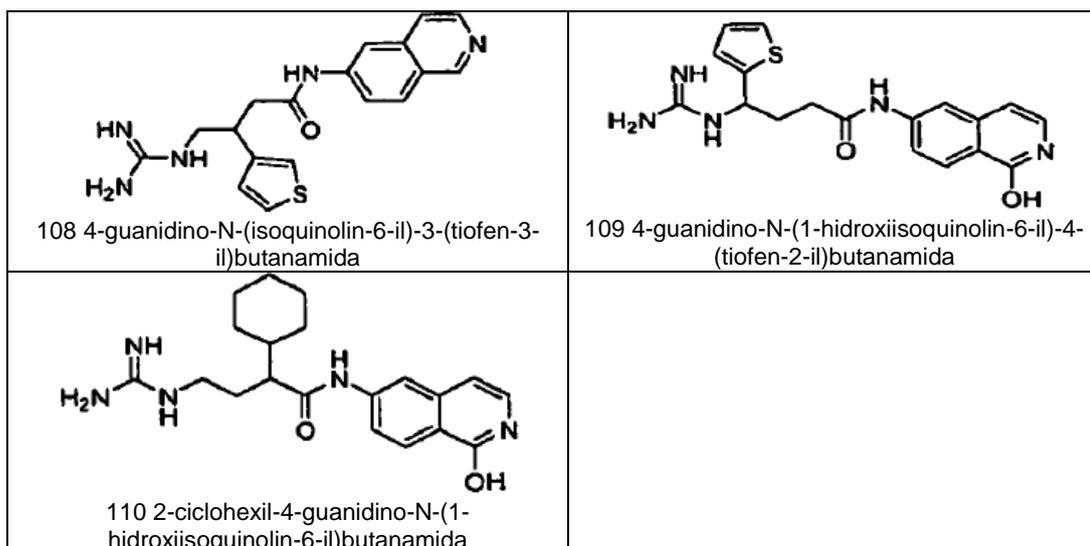
Ejemplo	X	R ₅	R ₄	R ₃	R ₂	R ₁
74	H	C ₆ H ₅	H	H	H	H
75	OH	C ₆ H ₅	H	H	H	H
76	H	(S)-C ₆ H ₅	H	H	H	H
77	OH	(R)-C ₆ H ₅	H	H	H	H
78	OH	(S)-C ₆ H ₅	H	H	H	H
79	H	(S)-C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃
80	H	p-fluoro-C ₆ H ₄	H	H	H	H
81	H	p-fluoro-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	H
82	OH	ciclopropilo	H	H	CH ₃	H
83	H	3-tienilo	H	H	H	H
84	H	(S)-3-tienilo	H	H	H	H
85	OH	ciclohexilo	H	H	CH ₃	CH ₃
86	H	H	C ₆ H ₅		H	H
87	H	H	C ₆ H ₅		CH ₃	H
88	H	C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H
89	H	H	p-fluoro-C ₆ H ₄	H	H	H
90	OH	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	H
91	H	H	3-tienilo	H	CH ₃	H
92	OH	H	2-tienilo	H	CH ₃	CH ₃
93	H	H	p-clorobencilo	H	H	H

Ejemplos 94-110.

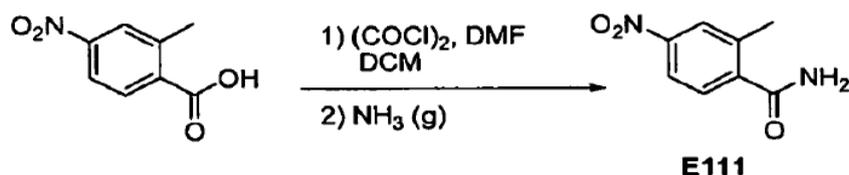
15 Usando en gran parte el procedimiento expuesto en el ejemplo 73 y sustituyendo los materiales de partida

apropiados, pueden prepararse los compuestos 94-110.

 <p>94 (2S)-N-(5-cloroisoquinolin-6-il)-2-ciclopentil-2-(pirrolidin-2-il)acetamida</p>	 <p>95 (2S)-3-amino-N-(7-cloroisoquinolin-6-il)-2-ciclohexilbutanamida</p>
 <p>96 (S)-N-(isoquinolin-6-il)-4-(metilamino)-2-fenilbutanamida</p>	 <p>97 (S)-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenil-3-(piperidin-1-il)propanamida</p>
 <p>98 (2S)-3-(etil(metil)amino)-N-(5-fluoroisoquinolin-6-il)-2-fenilbutanamida</p>	 <p>99 (S)-3-amino-N-(1-aminoisoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida</p>
 <p>100 2-(4-fluorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)-3-(piperazin-1-il)propanamida</p>	 <p>101 4-amino-N-(isoquinolin-6-il)-3-metil-4-(tiofen-2-il)butanamida</p>
 <p>102 2-bencil-3-(dimetilamino)-N-(5-fluoroisoquinolin-6-il)butanamida</p>	 <p>103 4-guanidino-N-(isoquinolin-6-il)-4-(tiofen-2-il)butanamida</p>
 <p>104 4-guanidino-N-(isoquinolin-6-il)-2-metil-4-(tiofen-2-il)butanamida</p>	 <p>105 2-bencil-N-(fluoroisoquinolin-6-il)-3-(1-metilguanidino)propanamida</p>
 <p>106 4-ciclopentil-4-guanidino-N-(isoquinolin-6-il)butanamida</p>	 <p>107 4-guanidino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)butanamida</p>

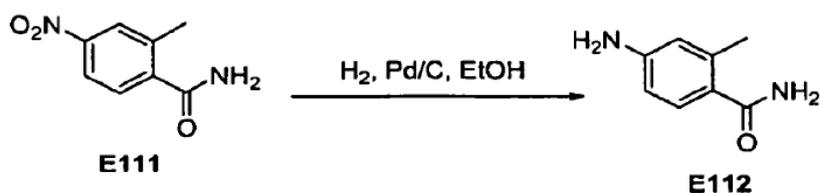


Ejemplo 111. Preparación de 2-metil-4-nitrobenzamida (E111). (Ejemplo de referencia)



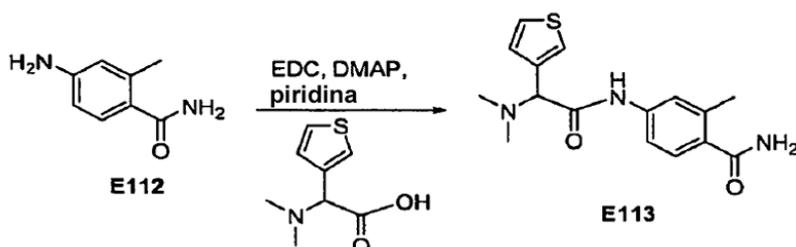
5 A ácido 2-metil-4-nitrobenzoico suspendido en CH_2Cl_2 bajo Ar se le añadió DMF, luego cloruro de oxalilo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas, entonces se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en THF y se burbujeó gas amoníaco a través de la reacción durante 15 minutos. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO_2 , EtOAc al 0-100%/Hex) dio 2-metil-4-nitrobenzamida (E111) pura.

Ejemplo 112. Preparación de 4-amino-2-metilbenzamida (E112). (Ejemplo de referencia)



10 Se disolvió 2-metil-4-nitrobenzamida (E111) en EtOH bajo Ar y se añadió Pd al 10%/C. Se purgó con bomba la reacción con H_2 y se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración y se concentró la reacción para dar 4-amino-2-metilbenzamida (E112) pura.

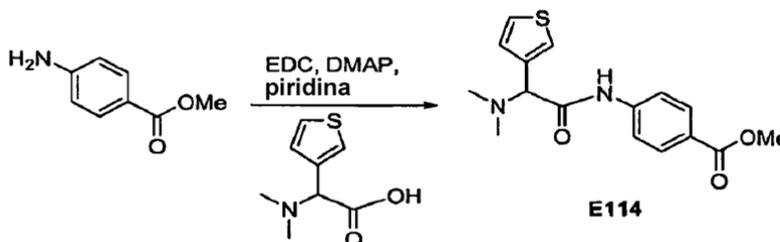
15 Ejemplo 113. Preparación de 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acetamido)-2-metilbenzamida (E113). (Ejemplo de referencia)



A ácido 2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acético en piridina se le añadieron EDC, DMAP y 4-amino-2-metilbenzamida

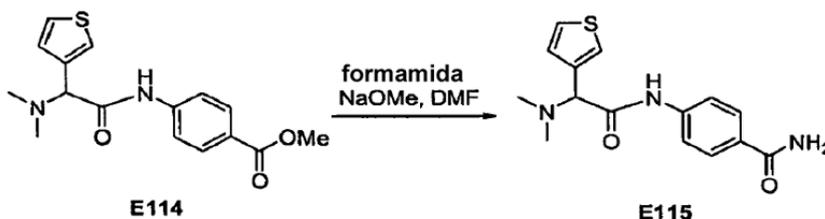
(E112) y se agitó la disolución durante 10 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ (sat.) y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/Hex) dio 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acetamido)-2-metilbenzamida (E113) pura.

5 Ejemplo 114. Preparación de 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acetamido)benzoato de metilo (E114). (Ejemplo de referencia)



10 A ácido 2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acético en piridina se le añadieron EDC, DMAP y 4-aminobenzoato y se agitó la disolución durante 10 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en NaHCO₃ (sat.) y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/Hex) dio 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acetamido)benzoato de metilo (E114) puro.

Ejemplo 115. Preparación de 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acetamido)benzamida (E115). (Ejemplo de referencia)

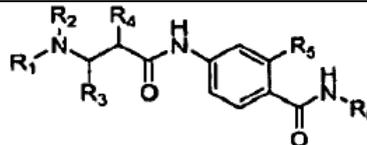


15 Se calentaron 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acetamido)benzoato de metilo (E114) y formamida disueltos en DMF bajo Ar hasta 100°C. Entonces se añadió el NaOMe y se calentó la reacción durante 2 horas. Se repartió la reacción entre EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. La cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc al 0-100%/Hex) dio 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il)acetamido)benzamida (E115) pura.

Ejemplos 116-122. (Ejemplos de referencia)

20 Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran parte los procedimientos expuestos en los ejemplos 111-115 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 116-122:

 (Ejemplos de referencia)		
Ejemplo	R ₁	R ₂
116	H	H
117	Cl	H
118	Cl	CH ₃
119	H	C ₆ H ₅
120	H	CH ₃

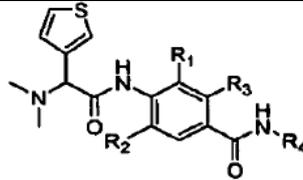


(Ejemplos de referencia)

Ejemplo	R ₆	R ₅	R ₄	R ₃	R ₂	R ₁
121	H	H	H	(S)-C ₆ H ₅	H	H
122	H	H	C ₆ H ₅	H	H	H

Ejemplos 123-133. (Ejemplos de referencia)

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran parte los procedimientos expuestos en los ejemplos 111-115 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 125 y 127, y pueden prepararse los compuestos 123-124, 126 y 128-133.

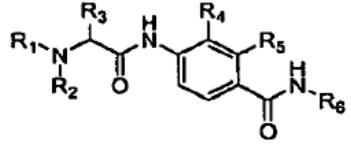


(Ejemplos de referencia)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
123	F	H	H	H
124	Cl	H	H	H
125	H	H	-OMe	H
126	Cl	Cl	H	H
127	-OMe	H	H	H
128	H	H	F	H
129	CH ₃	CH ₃	H	H
130	CH ₃	H	H	H
131	H	H	H	OMe
132	H	H	H	OH
133	H	H	H	NH ₂

5 Ejemplos 134-180. (Ejemplos de referencia)

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran parte los procedimientos expuestos en los ejemplos 111-115 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse los compuestos 134-180:



(Ejemplos de referencia)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
134	H	H	3-tienilo	Cl	Cl	H
135	H	H	3-tienilo	H	H	H
136	H	H	3-tienilo	F	F	H
137	H	H	C ₆ H ₆	H	H	H
138	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₆	H	H	H
139	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₆	F	Cl	H
140	CH ₃	CH ₃	ciclohexilo	H	H	H
141	CH ₃	CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H
142	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	CF ₃	H	H
143	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	OCF ₃	H	H
144	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	CN	H	H
145	CH ₃	CH ₃	2-piridilo	H	H	H
146	CH ₃	CH ₃	3-piridilo	H	H	H
147	CH ₃	CH ₃	4-piridilo	H	H	H
148	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H	H	H
149	H	CH ₃	3-tienilo	H	H	H
150	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	NO ₂	H	H

(Ejemplos de referencia)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
151	H	H	3-tienilo	H	H	H	H
152	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	H	H	H	H
153	H	H	H	3-tienilo	H	H	H
154	CH ₃	CH ₃	H	3-tienilo	H	H	H
155	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	H	F	H	H
156	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	H	H	F	H
157	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	H	H	H	F
158	CH ₃	CH ₃	H	3-tienilo	CH ₃	H	H
159	CH ₃	CH ₃	H	3-tienilo	H	CH ₃	H
160	CH ₃	CH ₃	H	3-tienilo	H	H	CH ₃
161	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	H	H
162	H	H	ciclohexilo	H	H	H	H
163	CH ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H
164	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₆	H	H	H
165	CH ₃	H	H	ciclohexilo	H	H	H
166	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H
167	CH ₃	CH ₃	-C≡C-C ₆ H ₅	H	H	H	H
168	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	H	Cl	Cl	H

(Ejemplos de referencia)

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
169	H	H	3-tienilo	H	H	H	H
170	CH ₃	CH ₃	3-tienilo	H	H	H	H
171	H	H	H	3-tienilo	H	H	H
172	CH ₃	CH ₃	H	3-tienilo	H	H	H
173	CH ₃	CH ₃	H	H	3-tienilo	H	H
174	CH ₃	CH ₃	H	H	3-tienilo	F	H
175	H	H	ciclohexilo	H	H	H	F
176	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H
177	H	H	H	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H
178	CH ₃	CH ₃	H	ciclopropilo	H	H	CH ₃
179	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H	H	H
180	H	H	H	4-piridilo	H	H	H

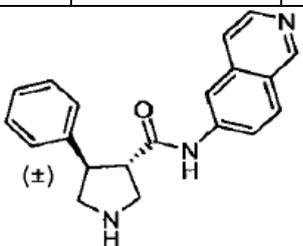
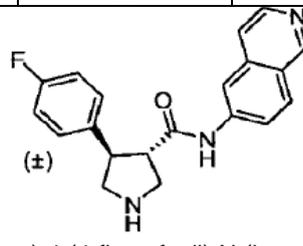
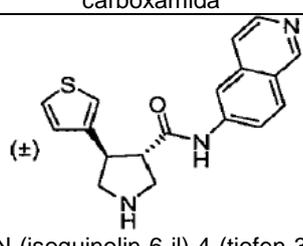
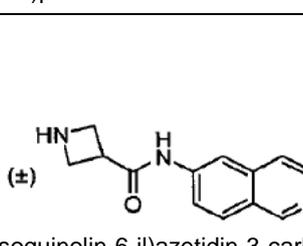
Ejemplo 181.

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran parte los procedimientos expuestos en los ejemplos 1-6 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 181-195.

5

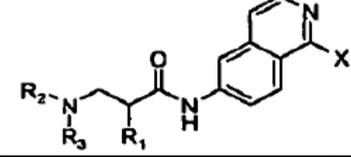
Ejemplo	X	R ₁	R ₂	R ₃
181	H	(S)-C ₆ H ₅	Me	Me
182	H	(R)-3-tienilo	H	H
183	OH	(R)-3-tienilo	H	H
184	H	(S)-2-tienilo	H	H
185	OH	(S)-2-tienilo	H	H
186	OH	(S)-2-tienilo	Me	Me

187	H	(R)-CH ₂ -3-tienilo	H	H
188	H	(S)-CH ₂ -2-tienilo	H	H
189	H	(S)-2-furilo	H	H
190	H	(S)-3-piridilo	H	H
191	H	(S)-2-metoxi-5-piridilo	H	H

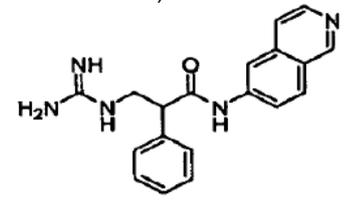
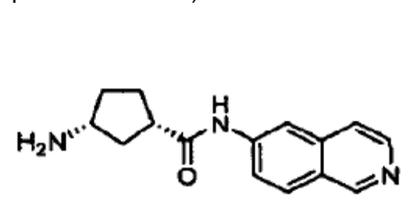
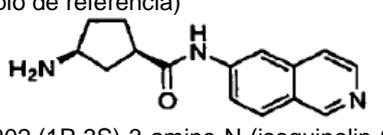
 <p>192 (trans)-N-(isoquinolin-6-il)-4-fenilpirrolidin-3-carboxamida</p>	 <p>193 (trans)-4-(4-fluorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida</p>
 <p>194 (trans)-N-(isoquinolin-6-il)-4-(tiofen-3-il)pirrolidin-3-carboxamida</p>	 <p>195 N-(isoquinolin-6-il)azetidín-3-carboxamida</p>

Ejemplo 182.

Usando compuestos disponibles comercialmente y en gran parte los procedimientos expuestos en los ejemplos 41-49 y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos 196-202.

				
Ejemplo	X	R ₁	R ₂	R ₃
196	H	(±)-3-tienilo	H	H
197	H	(±)-3-tienilo	Me	Me
198	H	C ₆ H ₅	Me	H
199	H	4-fluoro-C ₆ H ₄	H	H

5

<p>(Ejemplo de referencia)</p>  <p>200 3-guanidino-N-(isoquinolin-6-il)-2-fenilpropanamida</p>	<p>(Ejemplo de referencia)</p>  <p>201 (1S,3R)-3-amino-N-(isoquinolin-6-il)ciclopentanocarboxamida</p>
<p>(Ejemplo de referencia)</p>  <p>202 (1R,3S)-3-amino-N-(isoquinolin-6-il)ciclopentanocarboxamida</p>	

Ejemplo 183.

Se preparan composiciones farmacéuticas tópicas para disminuir la presión intraocular mediante métodos convencionales y se formulan tal como sigue:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (% en peso)</u>
Isoquinolilamida de beta-aminoácido	0,50
Dextrano 70	0,1
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,3
Cloruro de sodio	0,77
Cloruro de potasio	0,12
EDTA de disodio	0,05
Cloruro de benzalconio	0,01
HCl y/o NaOH	pH 5,5-6,5
Agua purificada	c.s. hasta el 100%

- 5 Se usa un compuesto según esta invención como isoquinolilamida de beta-aminoácido. Cuando la composición se administra por vía tópica a los ojos una vez al día, la composición anterior disminuye la presión intraocular en un sujeto que padece glaucoma.

Ejemplo 184.

- 10 Se repite el ejemplo 183 usando diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-3-(tiofen-3-il)propanamida (E6) según esta invención. Cuando se administra como una gota 2 veces al día, la composición anterior disminuye la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.

Ejemplo 185.

Se repite el ejemplo 183 usando una isoquinolilamida de gamma-aminoácido según esta invención. Cuando se administra como una gota dos veces al día, la composición anterior disminuye la presión intraocular.

- 15 Ejemplo 186. (Ejemplo de referencia)

Se repite el ejemplo 183 usando una benzamida según esta invención. Cuando se administra como una gota dos veces al día, la composición anterior disminuye sustancialmente los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de ojo seco.

Ejemplo 187.

- 20 Se repite el ejemplo 183 usando diclorhidrato de 3-(dimetilamino)-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E44) según esta invención. Cuando se administra como una gota según se necesite, la composición anterior disminuye la hiperemia, el enrojecimiento y la irritación ocular.

Ejemplo 188.

- 25 Se repite el ejemplo 183 usando diclorhidrato de 3-amino-N-(5-cloroisoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida según esta invención. Cuando se administra como una gota 4 veces al día, la composición anterior disminuye la presión intraocular y sirve como agente neuroprotector.

Ejemplo 189.

- 30 Se repite el ejemplo 183 usando diclorhidrato de 3-amino-N-(isoquinolin-6-il)-2-(tiofen-3-il)propanamida (E49) según esta invención. Cuando se administra como una gota dos veces al día, la composición anterior disminuye la presión intraocular.

Ejemplo 190. (Ejemplo de referencia)

Se repite el ejemplo 183 usando 4-(2-(dimetilamino)-2-(tiofen-3-il) acetamido)benzamida (E115) según esta invención. Cuando se administra como una gota dos veces al día, la composición anterior disminuye la presión ocular, los síntomas alérgicos y alivia el síndrome de ojo seco.

- 35 Ejemplo de referencia uno. Ensayo de malla trabecular porcina (PTM) a base de células

- 40 Se recogió la sección anterior de ojos porcinos en el plazo de 4 horas tras la muerte. Se retiraron el iris y el cuerpo ciliar y se recogieron células de malla trabecular mediante disección roma. Se sembró en placa tejido de malla trabecular finamente triturado en placas de 6 pocillos recubiertas con colágeno en medio 199 que contenía suero bovino fetal (FBS) al 20%. Tras dos pases a confluencia, se transfirieron las células a DMEM con bajo contenido en glucosa que contenía FBS al 10%. Se usaron células entre el pase 3 y el pase 8.

5 Se sembraron en placa las células en placas de múltiples pocillos de vidrio, recubiertas con fibronectina el día antes de las pruebas de compuestos en condiciones de cultivo convencionales. Se añadieron 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 durante la duración que se determinó que era óptima, se eliminaron los medios y el compuesto 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 la actina F con faloidina marcada con Alexa-Fluor 488 y se tiñeron los núcleos con DAPI.

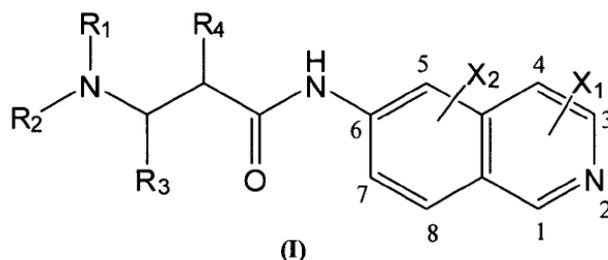
10 Se redujeron los datos a la longitud de fibra de actina recta media y se normalizaron con respecto a células control tratadas con DMSO (100%) e Y-27632 50 μ M (0%). Y-27632 es un inhibidor de la cinasa rho que se sabe que da como resultado la despolimerización de actina F en estas células.

Ejemplo de referencia dos. Ensayo de actividad farmacológica para el glaucoma.

15 Puede demostrarse la actividad farmacológica para el 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 en el presente documento como referencia: C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz y U. Hacksell, "Derivatives of 17-phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin $F_{2\alpha}$, Isopropyl Ester: Potential Anti-glaucoma Agents", Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38 (2): 289-304.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 o cualquier isómero óptico, diastereómero, enantiómero, tautómero, sal fisiológicamente aceptable o solvato fisiológicamente aceptable del mismo;

10 en la que R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄; o R₁ y R₂ se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros, o R₁ y R₃ se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros;

en la que uno de R₃ y R₄ es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈ o alquinilo C₂-C₈, y el otro de R₃ y R₄ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, estando los estereocentros independientemente en la configuración o bien "R" o bien "S";

y

15 en la que X₁ y X₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que uno de R₃ y R₄ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, y en particular,

20 en el que el otro de R₃ y R₄ es hidrógeno,

o en el que R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno o metilo,

o en el que X₁ y X₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, cloro o flúor.

3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que uno de R₃ y R₄ es fenilo monosustituido, fenilo no sustituido, tienilo monosustituido o tienilo no sustituido.

25 4. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una fórmula de:

X	R ₃	R ₂	R ₁
H	(S)-C ₆ H ₅	H	H
H	(R)-C ₆ H ₅	H	H
OH	(S)-C ₆ H ₅	H	H
OH	(R)-C ₆ H ₅	H	H
OH	(S)-C ₆ H ₅	Me	Me
H	(±)-o-cloro-C ₆ H ₄	H	H
OH	(±)-o-cloro-C ₆ H ₄	H	H
H	(±)-p-fluoro-C ₆ H ₄	H	H
OH	(±)-p-fluoro-C ₆ H ₄	H	H
H	(S)-3-tienilo	H	H
OH	(S)-3-tienilo	H	H

H	(S)-3-tienilo	Me	Me
OH	(S)-3-tienilo	Me	Me
H	(S)-2-tienilo	Me	Me

o la fórmula:

X	R ₄	R ₂	R ₁
OH	(±)-3-tienilo	Me	Me
H	C ₆ H ₅	H	H
H	C ₆ H ₅	Me	Me
OH	C ₆ H ₅	H	H

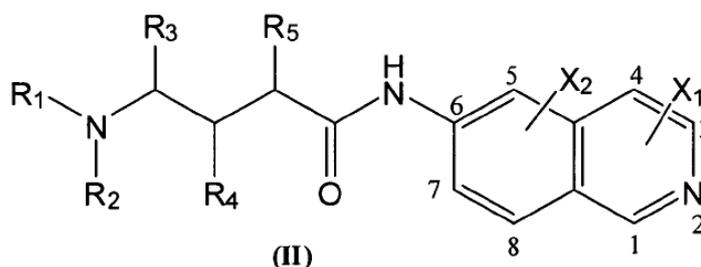
o la fórmula:

X	R ₁	R ₂	R ₃
H	(S)-C ₆ H ₅	Me	Me
H	(R)-3-tienilo	H	H
OH	(R)-3-tienilo	H	H
H	(S)-2-tienilo	H	H
OH	(S)-2-tienilo	H	H
OH	(S)-2-tienilo	Me	Me
H	(R)-CH ₂ -3-tienilo	H	H
H	(S)-CH ₂ -2-tienilo	H	H
H	(S)-2-furilo	H	H
H	(S)-3-piridilo	H	H
H	(S)-2-metoxi-5-piridilo	H	H
<p>(trans)-N-(isoquinolin-6-il)-4-fenilpirrolidin-3-carboxamida</p>		<p>(trans)-4-(4-fluorofenil)-N-(isoquinolin-6-il)pirrolidin-3-carboxamida</p>	
<p>(trans)-N-(isoquinolin-6-il)-4-(tiofen-3-il)pirrolidin-3-carboxamida</p>		<p>N-(isoquinolin-6-il)azetidin-3-carboxamida</p>	

o la fórmula:

X	R ₁	R ₂	R ₃
H	(±)-3-tienilo	H	H
H	(±)-3-tienilo	Me	Me
H	C ₆ H ₅	Me	H
H	4-fluoro-C ₆ H ₄	H	H

5. Compuesto de fórmula (II):



o cualquier isómero óptico, diastereómero, enantiómero, tautómero, sal fisiológicamente aceptable o solvato fisiológicamente aceptable del mismo;

- 5 en la que R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄; o R₁ y R₂ se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros, o R₁ y R₃ se combinan para formar un anillo de heterocicloalquilo de al menos 5 y como máximo 8 átomos miembros;
- 10 en la que uno de R₃, R₄ y R₅ es un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈ o alquinilo C₂-C₈, y los otros dos de R₃, R₄ y R₅ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₄, estando los estereocentros independientemente en la configuración o bien "R" o bien "S"; y
- 15 en la que X₁ y X₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, amino, nitro, ciano, carbonilo C₁-C₄, carbonilamino C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, sulfonilo C₁-C₄, sulfonilamino C₁-C₄, tioalquilo C₁-C₄ o carboxilo C₁-C₄.
6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que uno de R₃, R₄ y R₅ es alquilo C₁-C₈, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, y en particular,
- en el que los otros de R₃, R₄ y R₅ son hidrógeno,
- 20 o en el que R₁ y R₂ son, independientemente, hidrógeno o metilo,
- o en el que X₁ y X₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, cloro o flúor.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, en el que uno de R₃, R₄ y R₅ es fenilo monosustituido, fenilo no sustituido, tienilo monosustituido o tienilo no sustituido.
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 7, en el que el sustituyente es flúor, cloro o ciano.
- 25 9. Compuesto según la reivindicación 1 ó 5, en el que R₁ y R₂ son grupos metilo o hidrógeno, R₄ es un grupo arilo o heteroarilo, R₃ es hidrógeno y X₂ es hidrógeno.
10. Compuesto según la reivindicación 1 ó 5, en el que X₁ y X₂ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, cloro o flúor.
- 30 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que uno de R₃ y R₄ es arilo o heteroarilo.
12. Compuesto según la reivindicación 1 ó 5, en el que X₁ es hidroxilo y X₂ es hidrógeno.

13. Composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y un portador.
- 5 14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad que 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, trastornos del crecimiento del cabello, congestión nasal, trastorno de vejiga neurogénica, trastorno gastrointestinal y trastorno dermatológico.
- 10 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad comprende una enfermedad ocular y, en particular, en el que la enfermedad ocular comprende glaucoma o una enfermedad ocular neurodegenerativa.